

Direction de la Surveillance

Personnes en charge : Nathalie RICHARD

COMITÉ SCIENTIFIQUE PERMANENT PSYCHOTROPES, STUPÉFIANTS ET ADDICTIONS N°5

Jeudi 4 février 2021

13h30 à 18h en visioconférence

Membres présents

Professionnels de santé :

M AUTHIER Nicolas
Mme COPEL Laure
Mme DEBRUS Marie
M DE HARO Luc
M DELILE Jean-Michel
Mme MAUGEZ Marianne
M MICHEL Laurent
M MOREAU Cédric

Sociologue :

Mme JAUFFRET-ROUSTIDE Marie

Associations :

Mme GILANTON Marie-Madeleine
M OLIVET Fabrice

CEIP-A Titulaires :

Mme FOUILHE SAM-LAÏ Nathalie
Mme GIBAJA Valérie
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse
Mme PEYRIERE Hélène
Mme VICTORRI-VIGNEAU Caroline

CEIP-A Suppléants :

Mme DEHEUL Sylvie

Membres excusés

M ALARÇON Frédérique
Mme DAVELUY Amélie
Mme MICALLEF-ROLL Joëlle

Directeur général de l'ANSM ou son représentant

Mme Nathalie RICHARD

Adopté en séance le 08/04/2021

Participants de l'ANSM

Mme ESTRELLA Patricia
Mme FABREGUETTES Aldine
Mme MONZON Emilie
Mme PION Charlotte

Autres participants de l'ANSM

M AMATO Luciano (ANSM, DMM2)
M CHUNG Alexandre (ANSM, DMM2)
Mme DEGUINES Catherine (ANSM, cheffe de pôle DMM2)
Mme DE KERVASDOUE Camille (ANSM, DMM2)
Mme SALAZAR Elena (ANSM, DMM2)
Mme THERY Anne-Charlotte (ANSM, cheffe de pôle Surveillance)

Autres intervenants

Mme BATISSE Anne (CEIP-A Paris)
M DETREZ Victor (OFDT)
M LABARBE Benoît (ANSES)
M LE BOISSELIER Reynald (CEIP-A Caen)
M MANSUY Thibault (ANSES)
Mme PELISSIER Fanny (CAPTV Occitanie)
Mme SOLAL Cécilia (ANSES)
Mme TOURNEBIZE Juliana (CEIP-A Nancy)

Codexa rédactrice

Mme CORRAL Anne-Claire



La séance est ouverte à 13 heures 36.

I. Introduction

Conflits d'intérêts

L'analyse des déclarations publiques d'intérêts a identifié des liens de type 1. Ces liens permettent néanmoins aux membres de participer à ce comité sans aucune restriction.

II. Retour d'informations

Point organisation CSP et ANSM

Dans le cadre du projet *Ouverture*, l'Agence s'est réorganisée ; l'organigramme est disponible sur le site Internet de l'ANSM. Nathalie RICHARD, Charlotte PION, Emilie MONZON, Patricia ESTRELLA et Emilie NENOFF sont désormais rattachées à la direction de la Surveillance. Le Comité PSA et le projet cannabis médical sont à présent gérés par la direction de la Surveillance, en lien avec les autres directions de l'ANSM.

Anne-Charlotte THERY, cheffe du pôle Pilotage, rejoint la séance. La direction de la Surveillance comprend trois pôles : un pôle Sécurisation, un pôle Gestion du signal et un pôle Pilotage. Ce dernier pilote les processus, les réseaux et gère les comités scientifiques permanents. Les interlocuteurs de l'ANSM pour les membres de ce comité ne changent pas, ainsi que les modalités de partage d'informations entre les différents acteurs.

DHPC (Lettre aux prescripteurs) tramadol

Charlotte PION rappelle que le tramadol est suivi depuis plusieurs années par l'ANSM et le CEIP-A de Toulouse. Les données d'addictovigilance ont été présentées à plusieurs reprises et notamment en 2019 à la commission des Stupéfiants et psychotropes. Cette dernière a proposé de limiter la durée maximale de prescription du tramadol à trois mois. L'arrêté a été signé en janvier 2020 et appliqué à compter du 15 avril 2020. Un point d'information disponible sur le site de l'ANSM a accompagné la publication de l'arrêté. Il rappelle les risques liés à l'abus et à la dépendance du tramadol.

L'Agence devait accompagner la prise d'effet de l'arrêté par une lettre aux professionnels de santé. En raison de la crise sanitaire, celle-ci a été diffusée en janvier 2021. Pour rappel, le tramadol est inscrit sur liste I des substances vénéneuses et doit être prescrit sur ordonnance simple pour une durée maximale de trois mois. Le suivi d'addictovigilance est maintenu afin de suivre l'impact de cette mesure.

Modification des Conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de prégabaline

Émilie MONZON rappelle que le CEIP-A de Toulouse a présenté aux membres les données d'addictovigilance des spécialités à base de prégabaline en octobre dernier. Après avoir été soumises à l'avis des ordres et de sociétés savantes, plusieurs propositions de mesures ont été soumises au vote des membres : la prescription sur ordonnance sécurisée (approuvée à l'unanimité), une durée de prescription de 6 mois maximum (11 pour, 5 abstentions), une durée maximale de prescription de 3 mois à la demande des certains membres (15 pour et 1 contre), ainsi que la proposition d'appliquer d'emblée les conditions de prescription et de délivrance (CPD) de la prégabaline à la gabapentine (4 pour, 4 contre et 8 abstentions).

Depuis, des discussions en interne ont été menées avec la Direction juridique et réglementaire de l'ANSM, et l'équipe en charge de la prégabaline. Il a été décidé de suivre la proposition de

prescription obligatoire sur ordonnance sécurisée et d'une durée maximale de prescription de 6 mois, tout en autorisant le chevauchement des ordonnances. Une durée maximale de prescription de 6 mois est moins contraignante pour les patients notamment épileptiques ; l'ordonnance sécurisée sera déjà un signal fort et devrait avoir un impact sur les ordonnances falsifiées.

Les associations de patients en ont été informées et ont indiqué que les patients épileptiques traités étaient en grande majorité suivis par leur spécialiste ; par conséquent les six mois sont apparus comme une durée plus acceptable que 3 mois.

L'Agence a envoyé cette proposition au Directeur général de la santé. L'arrêté sera *a priori* publié le 24 février 2021 avec une prise d'effet le 24 mai 2021¹. Cette publication sera accompagnée d'un point d'information sur le site de l'ANSM. Les laboratoires ont été informés et devront prévoir une communication commune auprès des professionnels de santé, préalablement validée par l'Agence.

Nathalie RICHARD ajoute qu'un courrier a été adressé à la MILDECA lui adressant les données d'addictovigilance relatives aux mineurs isolés afin que des mesures soient prises spécifiquement pour cette population, en parallèle de la modification des CPD. Tous les intervenants concernés ont été interpellés sur le sujet.

Mado GILANTON signale qu'il peut parfois se passer un an entre deux consultations dans un centre anti-douleur pour les patients. Une durée de prescription de six mois est donc une bonne chose, car elle permet d'éveiller l'attention des généralistes concernant ce médicament.

Luc DE HARO signale par ailleurs qu'une étude des centres antipoison récemment publiée a montré que les expositions accidentelles chez les enfants ne sont pas inquiétantes. Toutefois, le nombre d'accidents progresse, le produit étant de plus en plus présent au domicile du patient. Les consommateurs d'aujourd'hui semblent ne pas être les mêmes qu'autrefois. Luc DE HARO propose de fournir cette étude à l'Agence.

Nathalie RICHARD invite en effet Monsieur DE HARO à diffuser cette publication.

Projet cannabis médical

Nathalie RICHARD indique que le projet avance comme prévu. L'Agence mettra en place l'expérimentation au 31 mars 2021 au plus tard². La liste des fournisseurs de cannabis retenus a été publiée sur le site de l'ANSM. À chaque fournisseur est associé un exploitant français qui sera en charge notamment de la distribution dans les PUI et pharmacies de ville. Parallèlement à l'approvisionnement, la formation obligatoire destinée aux professionnels de santé est quasiment finalisée et sera en ligne début mars. Concernant le registre de suivi des patients, il doit être autorisé par la CNIL et l'Agence échange beaucoup avec l'organisme en question. Pharmaciens et médecins pourront s'inscrire dans le registre et suivre les patients. L'Agence a désigné un CRPV et un CEIP-A référents au niveau national pour collecter les informations sur les effets indésirables. Enfin, la liste des structures de référence qui vont pouvoir prescrire est en cours de finalisation. Elle sera publiée sur le site de l'ANSM, ainsi que la liste de pharmaciens d'officine qui auront été formés et pourront délivrer du cannabis médical.

¹ Note post-réunion : L'arrêté du 12 février 2021 portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de prégabaline et fixant leur durée de prescription a été publié au JORF le 24/02/2021 avec entrée en vigueur le 24/05/2021

² Note post-réunion : L'expérimentation du cannabis médical a été lancée le 26/03/2021.

Autres interventions

Cédric MOREAU rappelle que l'état d'urgence a permis en mars 2020 d'élargir la prescription de méthadone sirop à 28 jours. Cette mesure a duré quelques semaines. Des retours seront-ils faits sur cette expérience et sera-t-il possible d'ajuster ce fonctionnement ?

Émilie MONZON précise qu'un suivi des overdoses opioïdes a été mis en place lors du premier confinement (mars 2020), ainsi qu'un suivi des problématiques de consommation liées au confinement. Un focus a été fait par le CEIP-A de Grenoble et Marseille sur les surdoses mortelles ou non à la méthadone. A noter qu'au moment de ce suivi, un biais existait en raison du délai entre la survenue de l'effet et sa notification dans la BNPV. Par conséquent, l'Agence ne disposait pas de toutes les déclarations de 2020. Il a été constaté pour les surdoses opioïdes que la méthadone ressortait par rapport aux autres substances. En comparaison 2020/2019, le nombre de surdoses s'est révélé légèrement plus important. Cette augmentation était difficile à interpréter sachant que la consommation globale de méthadone est également en hausse. Ces suivis ont fait l'objet de rapports qui sont en ligne sur le site de l'Agence. La mise à jour de ces données depuis la fin du confinement n'a pas encore été réalisée.

Nathalie RICHARD indique qu'un point sur la méthadone pourra être fait lors d'un prochain Comité.

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE ajoute en complément qu'un groupe de chercheurs internationaux a été constitué pour travailler sur la pandémie. Des entretiens ont été réalisés dans plusieurs pays et les données sont en cours d'analyse. Elles montrent que les pays ayant des conditions d'accès très strictes aux produits de substitution aux opiacés ont enregistré une explosion des overdoses. Dans les autres, comme en France par exemple, où la prescription a été assouplie, avec un bon suivi par téléconsultation, aucune situation problématique n'a été recensée.

Laure COPEL signale que la méthadone est de plus en plus utilisée en co-antalgique dans les centres anti-douleur. Les doses sont très faibles, les gélules ne sont pas adaptées et le sirop est le seul à pouvoir être utilisé. La durée d'un mois est donc problématique.

Jean-Michel DELILE pense qu'il faudrait assouplir les conditions de durée de prescription de la méthadone sirop. Une étude internationale francophone a montré que les overdoses étaient moins nombreuses dans les pays où la sécurisation des possibilités d'emploi des traitements de substitution a été assurée. La fréquentation des CSAPA a augmenté, ainsi que la délivrance en pharmacie. Ce phénomène se poursuit et cette piste est à suivre, pour que la procédure soit facilitée.

Émilie MONZON précise que l'avis du Comité de février 2020 sur la primoprescription de la méthadone en ville et sur la modification de la durée d'un an sous sirop avant l'initiation de la forme gélule a été envoyé à la DGS. L'Agence attend maintenant son retour.

III. Dossiers thématiques

1. Gabapentine (Neurontin et génériques) :

- Données d'addictovigilance

Maryse LAPEYRE-MESTRE (CEIP-A Toulouse) rappelle qu'il est possible d'anticiper un éventuel report du mésusage de la prégabaline vers la gabapentine lorsque les CPD de la prégabaline seront modifiées, en raison d'une part de la prise de conscience du potentiel d'abus de la prégabaline et, d'autre part, de son déclassement en deuxième intention après la gabapentine dans les recommandations sur la prise en charge des douleurs neuropathiques. Par ailleurs, les données de la littérature évoquent un phénomène universel de cas d'abus, de mésusages, et de décès impliquant ces deux médicaments avec des mesures de contrôle prises dans certains pays.

Les données présentées ce jour sur la gabapentine proviennent des notifications d'addictovigilance, des ordonnances falsifiées présentées en pharmacie, des consommations renseignées par les usagers de drogues dans les structures spécialisées et des données sur les décès.

La gabapentine est un produit ancien ; son AMM date de 1994, avec une indication dans l'épilepsie et les douleurs neuropathiques diabétiques ou névralgiques. La dose maximale recommandée est de 3 600 mg par jour. 55 % des prescriptions correspondent à du Neurontin® dans les douleurs neuropathiques.

Le potentiel d'abus et de mésusage est sans doute un effet de classe, avec des différences subtiles entre les deux substances. La prégabaline a un potentiel d'abus plus élevé car elle a un effet pic plus précoce. Elle est plus mésusée en France car plus prescrite, la consommation globale de prégabaline concernant 4 fois plus de sujets que la gabapentine.

D'après les données d'addictovigilance sur la gabapentine, 10 notifications, dont la 1^{ère} en 2007 et 5 pour l'année 2018, ont été rapportées depuis sa commercialisation. Il s'agit de cas de mésusage, d'abus, ou de dépendance avec parfois un nomadisme médical, pharmaceutique et des falsifications d'ordonnance. Les syndromes de sevrage isolés ou les mésusages correspondant à une utilisation hors AMM n'ont pas été inclus.

Trois hospitalisations pour sevrage à la gabapentine sont recensées.

Dans tous les cas, les patients ont été traités initialement pour une douleur neuropathique. Un cas d'usage récréatif hors douleur chronique en association avec d'autres produits, potentiellement de la cocaïne, a été notifié pendant le premier confinement. Deux comportements de recherche spécifique de gabapentine ont été notifiés. Un cas de mésusage de gabapentine dans une indication de sevrage à la cocaïne et méthamphétamine a été recensé.

Dans l'enquête OPPIDUM³, la première mention de gabapentine apparaît en 2000 et sur toute la période entre 0 et 2 mentions par an apparaissent, ce qui est très peu mais se reproduit maintenant chaque année. En 2019, la gabapentine est citée dans la liste « premier produit ayant entraîné une dépendance ».

Dans l'enquête OSIAP⁴, la gabapentine fait l'objet de 11 citations, ce qui est très peu. Pour comparaison, la prégabaline est le premier produit cité sur les ordonnances falsifiées en 2019 avec 429 citations.

Concernant les décès, la gabapentine n'est impliquée dans aucun décès de l'enquête DRAMES⁵ et dans 5 décès de l'enquête DTA⁶, mais toujours associée à une autre substance (pour rappel, recherche non systématique).

³ Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

⁴ Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible

⁵ Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

⁶ Décès Toxiques par Antalgiques

Les données issues de la littérature internationale ont également été présentées.

En 2020, une étude réalisée chez l'Animal a montré que pour des doses supérieures à 200 mg/kg, un comportement de préférence pour la gabapentine en comparaison à un placebo a été observé.

Une étude en population générale (EGB) a montré que la probabilité de dépasser la dose maximale recommandée est plus élevée chez les patients recevant la prégabaline que la gabapentine (respectivement 12,8 % et 6,6 %). Une évolution possible vers une dépendance primaire était observée pour 10 % des sujets mésuseurs de prégabaline ou de gabapentine.

Une étude canadienne sur les décès opioïdes a montré que le risque de décès était augmenté lorsque les sujets étaient également exposés à la gabapentine, ce risque augmentant avec les doses de gabapentine.

Une étude montre que l'usage de la gabapentine en milieu carcéral en Grande-Bretagne est plus important que celui de la prégabaline.

Chez les sujets abuseurs, une étude a été menée sur les motivations de l'usage et met en avant la prise de gabapentine par voie orale et l'obtention du produit par prescription ou par voie détournée.

Sur les données toxicologiques des décès, la Grande-Bretagne, les pays scandinaves et l'Australie ont publié des données suggérant qu'il existe une sous-estimation probable de l'implication de la prégabaline et de la gabapentine dans les décès, car leur recherche toxicologique n'est pas systématique.

La gabapentine est utilisée pour gérer les effets des opioïdes ou comme produit de substitution. Elle est très largement utilisée en même temps que les opioïdes et module le niveau d'utilisation.

Des mesures de contrôle ont été prises depuis 2015 dans plusieurs pays pour encadrer la gabapentine : aux Émirats Arabes Unis, dans différents états-unis, et au Royaume-Uni.

En conclusion, en France, le nombre de notifications est actuellement assez réduit (10 notifications). Toutefois, une augmentation de l'utilisation de la gabapentine est déjà observée et va probablement s'accélérer. Les données sur le potentiel d'abus sont avérées, ainsi que le risque de décès.

Dans ce cadre, il conviendrait de réfléchir à des mesures similaires à celles de la prégabaline, avec la nécessité de réévaluer la prescription. Il faut être en mesure d'observer ce qui se passe et assurer le suivi de façon conjointe. Il faut assurer un suivi régulier pour tenir compte d'une évolution possible des pratiques de prescriptions.

Émilie MONZON rappelle que les CPD proposées à la DGS pour la prégabaline sont : Liste I, prescription sur ordonnance sécurisée, pour une durée maximale de 6 mois, le chevauchement des ordonnances restant possible.

Les membres vont être invités à indiquer s'ils sont favorables à appliquer à la gabapentine, les conditions de prescriptions qui seront appliquées à la prégabaline.

Jean-Michel DELILE observe que même si les augmentations d'usage ont anticipé l'explosion actuelle, liée en partie à l'arrivée de jeunes gens d'Afrique du nord qui cherchent à se procurer du Lyrica®, cela n'a pas d'impact majeur sur la gabapentine. Ce qui est rationnel d'un point de vue toxicologique n'est pas nécessairement en lien avec l'évolution des pratiques réelles. Il existe un décalage entre des molécules comparables et des niveaux de mésusages et de détournement très éparés. Il semble légitime d'avoir une attention particulière sur l'évolution du phénomène, mais il apparaît aussi judicieux de réagir en fonction des données observées,

sans pré-anticipation. Le niveau actuel du problème tel qu'il apparaît semble relativement modéré.

Nicolas AUTHIER signale que les demandes faites aux médecins sont souvent centrées sur le Lyrica® et les personnes refusent souvent de prendre le générique. Par ailleurs, la prescription limitée à 6 mois concerne-t-elle le renouvellement ?

Emilie MONZON précise que la prégabaline étant sur liste I, la délivrance pourra être renouvelée 5 fois pour une durée de traitement de 6 mois sur mention expresse du prescripteur sur l'ordonnance sécurisée. Une nouvelle ordonnance sera alors nécessaire si l'état clinique du patient le nécessite. Seuls les médicaments classés stupéfiants font l'objet d'une nouvelle ordonnance obligatoire tous les 28 jours.

Fabrice OLIVET pense que le problème du Lyrica® n'est pas prioritaire. Il existe une seule indication pour le Lyrica® qui est utilisé dans un but effectif qui soulage les usagers en sevrage de méthadone. Les sorties de traitement restent un problème. Dans ce cas, le Lyrica® peut être prescrit et utilisé, il n'existe pas d'équivalent en termes d'efficacité.

Fabrice OLIVET quitte la séance à 15 heures 10.

Catherine DEGUINES indique que les sociétés savantes n'ont pas encore été consultées. La gabapentine est indiquée dans l'épilepsie en association, mais aussi en monothérapie. Or, il semble que le problème lié à la gabapentine ne soit pas marqué pour le moment. Il faudrait surveiller le phénomène avant de prendre des dispositions qui pourraient avoir un impact sur les patients pour lesquels le médicament est efficace.

Laurent MICHEL note que les éléments présentés sont en effet pour l'instant insuffisants. Il paraît légitime de mettre en place une surveillance, d'être vigilant, mais il faut rester prudent et ne pas forcément appliquer de restrictions pour le moment.

Hélène PEYRIERE signale que l'éventualité d'un report ne peut toutefois pas être exclue. La gabapentine devrait être surveillée de manière plus rapprochée.

Nathalie RICHARD en convient.

Sylvie DEHEUL pense que les professionnels de santé doivent être informés d'un possible report ou du potentiel d'abus de la gabapentine. Concernant le mésusage par les jeunes, une information à destination des CSAPA⁷, des CAARUD⁸, des centres recevant des jeunes en difficulté, des foyers, apparaîtrait pertinente.

Mado GILANTON pense qu'il serait en effet intéressant d'informer. En revanche, peu de patients semblent augmenter les posologies de gabapentine. Pour les patients douloureux, la situation est déjà difficile. Une ordonnance sécurisée compliquerait encore les choses. Étant donné le peu d'alertes pour le moment, il serait préférable de ne pas restreindre la prescription.

Nathalie FOUILHE indique que l'imputabilité des données DRAMES et DTA 2019 a été arrêtée la semaine dernière et seul un cas supplémentaire ressort dans DTA 2019.

Cédric MOREAU se demande s'il est pertinent de faire passer les benzodiazépines « en dessous » du Neurontin®, alors qu'elles sont normalement prescrites pour 3 mois maximum.

⁷ Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

⁸ Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues

Il convient de communiquer et d'informer les professionnels de santé, et surtout de les informer sur les médicaments, y compris les benzodiazépines.

Nathalie RICHARD demande aux membres de la Commission s'ils sont favorables à appliquer à la gabapentine les conditions de prescription qui seront appliquées à la prégabaline : Liste I, Prescription sur ordonnances sécurisées, Durée maximale de prescription de 6 mois, Chevauchement des ordonnances autorisé.

Hélène PEYRIERE demande s'il ne faudrait pas voter séparément la durée maximale de prescription de 6 mois.

Nathalie RICHARD propose de voter cela dans un second temps.

Les membres de la Commission se prononcent sur l'application des conditions de prescriptions de la prégabaline à la gabapentine. Le résultat du premier vote est le suivant :

- Votes favorables⁹ : 2
- Votes défavorables¹⁰ : 9
- Abstentions¹¹ : 5

La commission à la majorité est défavorable à l'application des conditions de prescription et de délivrance de la prégabaline à la gabapentine.

Nathalie RICHARD propose maintenant aux membres de la Commission s'ils sont favorables pour uniquement réduire la durée maximale de prescription de la gabapentine à 6 mois.

Le résultat du vote est le suivant :

- Votes favorables¹² : 4
- Votes défavorables¹³ : 6
- Abstentions¹⁴ : 6

Aucune majorité n'est dégagée.

Maryse LAPEYRE-MESTRE demande s'il serait possible de modifier ce qui est écrit dans le RCP, notamment la mention « comportement toxicophile ».

Nathalie RICHARD pense que cela est sans doute possible. Concernant la surveillance renforcée en addictovigilance de la gabapentine, un nouveau rapport pourrait être à prévoir pour la fin de l'année.

Note post-CSP : l'arrêté modifiant les CPD de la prégabaline a été publié le 24/02/21 avec prise d'effet le 24/05/21. Une mise à jour des données d'addictovigilance jusqu'au 31/12/21 de la prégabaline et de la gabapentine est programmée. Les rapports seront disponibles début 2022.

⁹ Votes favorables (POUR) : Nathalie FOUILHE SAM-LAI, Maryse LAPEYRE-MESTRE

¹⁰ Votes défavorables (CONTRE) : Nicolas AUTHIER, Marie DEBRUS, Jean-Michel DELILE, Marie JAUFFREY-ROUSTIDE, Marianne MAUGEZ, Laurent MICHEL, Cédric MOREAU, Marie-Madeleine GILANTON, Sylvie DEHEUL

¹¹ Votes Abstentions : Laure COPEL, Luc de HARO, Valérie GIBAJA, Hélène PEYRIERE, Caroline VICTORRI-VIGNEAU

¹² Votes favorables (POUR) : Nicolas AUTHIER, Maryse LAPEYRE-MESTRE, Hélène PEYRIERE, Caroline VICTORRI-VIGNEAU
¹³ Votes défavorables (CONTRE) : Marie DEBRUS, Luc de HARO, Jean-Michel DELILE, Laurent MICHEL, Cédric MOREAU, Sylvie DEHEUL

¹⁴ Votes Abstentions : Laure COPEL, Marie JAUFFREY-ROUSTIDE, Marianne MAUGEZ, Marie-Madeleine GILANTON, Nathalie FOUILHE SAM-LAI, Valérie GIBAJA

2. Vapotage et produits illicites vapotés :

Nathalie RICHARD précise que ce sujet est abordé pour information et partage des données disponibles, non pour avis.

- Données françaises d'addictovigilance

Anne BATISSE (CEIP-A Paris) rappelle que la e-cigarette est apparue dans les années 2000. D'abord fabriquée en Chine, elle est considérée comme un produit du tabac par l'Union européenne, avec des conséquences réglementaires : l'interdiction de la publicité, de la vente aux mineurs et l'interdiction de vapoter dans les établissements scolaires/ centres d'accueil pour mineurs. L'intérêt de la e-cigarette n'est plus à démontrer comme substitution au tabac puisque près de 700 000 fumeurs ont arrêté le tabac grâce à la cigarette électronique selon Santé Publique France. La HAS a considéré la e-cigarette comme une aide pour arrêter ou réduire la consommation de tabac fumé.

Il faut rappeler également que l'inhalation est la voie d'administration la plus rapide (devant la voie IV). Dès 2013, les premiers signaux de mésusages de la e-cigarette avec consommation de cannabinoïdes de synthèse ont été observés dans les centres d'addictovigilance. Cela pose la question des risques associés à cette unité de distribution que constitue la e-cigarette. Il convient de voir si celle-ci pourrait devenir le « mode d'administration du futur » pour diverses substances psychoactives.

Dans la littérature, il est précisé que toute substance psychoactive thermorésistante peut être vapotée. Une étude sur les forums d'utilisateur notamment, montre que les e-cigarettes sont très utilisées pour consommer tous types de drogues illicites ou médicamenteuses. Ainsi une enquête anglaise montre qu'un tiers des usagers de e-cigarette l'utilise pour consommer des substances illicites.

D'un point de vue pharmacocinétique, la voie inhalée est la plus rapide pour le cerveau, elle amène un effet maximal important avec des courbes cinétiques en pic. Cette voie participe donc à l'addictogénicité du produit.

Il est notable que la cinétique de la nicotine présente une hétérogénéité des distributions plasmatiques en fonction des e-cigarettes qui vont être utilisées et en fonction des vapoteurs. Les vapoteurs habituels peuvent présenter une distribution de nicotine en termes de Cmax équivalente à la cigarette traditionnelle.

La cinétique du cannabis est la même qu'il soit consommé par vapotage ou combustion. Plus la température augmente, plus le rendement du THC augmente dans la fumée et donc dans le sang, et ce également pour les vapoteurs de table.

Le vapotage de cannabis médical est très commun aux États-Unis et plusieurs études ont notamment porté sur la pharmacocinétique. Le vapotage du cannabis pose la question de la réduction des risques par rapport au cannabis fumé. L'avis des usagers dans la littérature rapporte que les effets sont moins mauvais et plus efficaces.

Les études montrent par ailleurs des consommations par vapotage retrouvées pour le cannabidiol (CBD), des cannabinoïdes de synthèse, la méthamphétamine, et de la MDMA. La consommation de méthamphétamine par e-cigarette est par ailleurs en augmentation aux États-Unis.

En France, le vapotage est désormais couramment utilisé en population générale. La e-cigarette tend à se dissocier de plus en plus de l'usage de tabac chez les adolescents. 3,6 % des usagers de cannabis le vapotent selon l'étude COSYS chez les étudiants. Une discordance est rapportée entre la composition indiquée sur l'étiquette et le contenu réel.

Une augmentation exponentielle des cas, notamment depuis 2015, ressort des données d'addictovigilance avec 256 cas (au 31 décembre 2019), majoritairement chez des hommes, avec un âge médian de 17 ans et une proportion de mineurs très élevée (51 %). La majorité des cas se trouve géographiquement au-dessus de la Loire. Les complications sont neuropsychiatriques avec une altération de la vigilance, des hallucinations, des angoisses, mais d'autres complications sont également retrouvées comme des nausées, une tachycardie, des douleurs thoraciques. Des syndromes de sevrage sont rapportés dans 9 % des cas et une dépendance, un *craving* et une tolérance dans 3 % des cas. L'amnésie est rapportée, ainsi que des cas de vulnérabilité chimique, et il faut surveiller la possibilité de soumission chimique à travers cet outil. En effet, dans plusieurs cas, la prise est réalisée à l'insu de la personne.

Dans les e-liquides analysés, se trouvent majoritairement des cannabinoïdes de synthèse (80 %) et des cannabinoïdes naturels (CBD, THC). D'autres substances sont également présentes comme la kétamine, l'ecstasy (MDMA), ou des cathinones de synthèse. Les usagers rapportent même vapoter de la codéine, ou un opiacé pilé. Le e-liquide déclaré par l'utilisateur est inconnu dans 21 % des cas.

On ne retrouve pas de correspondance entre l'étiquetage et le contenu pour 60 % des produits analysés (11 % analysés seulement). Les usagers peuvent chercher à consommer des cannabinoïdes psychoactifs, mais ne le déclarent pas. Ils peuvent aussi prendre à leur insu des produits illicites autre que CBD. Les analyses toxicologiques dans les matrices biologiques sont négatives dans 70 % des cas (53/77 cas renseignés). Sur les cas positifs, seuls deux cas confirment la présence de cannabinoïdes de synthèse (UR-144 et 5F-MDMB PINACA). Le plus souvent (66%), les usagers sont retrouvés positifs au THC.

Les modes d'obtention sont le don, le vapotage sur la e-cigarette d'autrui, le deal de rue notamment chez les mineurs, l'achat sur Internet, sur *Snapchat*¹⁵ et des deals devant ou à l'intérieur des lycées. Les mineurs sont les plus concernés (51 %).

Les données de Drogues Info Services (DIS) montrent une augmentation des appels depuis 2015 de façon importante et une répartition des âges notamment chez les plus jeunes. Concernant les produits, on retrouve le cannabidiol, le cannabis, des cannabinoïdes de synthèse et l'ecstasy (MDMA).

- **Données de la veille prospective VAPOTOX dans les départements de l'ex-région Champagne-Ardenne**

Juliana TOURNEBIZE (CEIP-A Nancy) précise qu'une veille épidémiologique a été mise en place dans les départements de l'ex-région Champagne-Ardenne (51, 52, 08, 10). Contexte : Entre le 1^{er} janvier 2018 et le 22 août 2019, de nombreux cas de malaises après vapotage d'e-liquides (cigarettes électroniques) concernant majoritairement des jeunes domiciliés dans la Marne et la Haute-Marne ont été déclarés au CEIP-A de Nancy. Cela a conduit à faire remonter à la Direction Générale de la Santé une alerte sanitaire à ce sujet. Les principaux résultats de cette analyse ont été présentés lors de la Réunion Régionale de Sécurité Sanitaire (RRSS) de l'ARS Grand-Est du 19/12/2019.

¹⁵ *Snapchat* est une application de partage de photos et de vidéos, avec ou sans texte, dont le principe est de permettre au destinataire de ne regarder les photos que pendant une dizaine de secondes, les fichiers sont ensuite détruits. Une capture d'écran est cependant possible.

Les signes cliniques étaient souvent peu spécifiques et permettaient difficilement de relier le vapotage de e-liquides aux effets observés. Les antécédents des patients et les contextes de consommation des produits n'étaient pas toujours bien documentés dans les dossiers cliniques de cette première étude et très peu d'éléments analytiques étaient retrouvés : d'où la nécessité d'un interrogatoire orienté et structuré.

Devant cette problématique de santé publique, l'ARS Grand-Est en lien avec le Centre d'Addictovigilance de Nancy et le Centre AntiPoison et de Toxicologie-Est a mis en place un suivi prospectif de six mois, entre le 16 septembre 2019 et le 16 mars 2020, des patients pris en charge aux urgences pour l'investigation de ce signal (<https://www.est-rescue.fr/suivi-epidemiio-vapotox/>). L'objectif était de confronter la clinique et l'analytique afin d'identifier les substances causant ces tableaux cliniques.

Cette veille prospective a eu lieu dans les services d'urgence adulte et pédiatrique dans le département de l'ex-Champagne-Ardenne. Des prélèvements biologiques ont été réalisés. Les échantillons biologiques ont été analysés au CHU de Reims et ceux d'e-liquide par le CHU de Reims et le CHU de Lille *via* le dispositif SINTES.

Au total, 32 observations cliniques ont été recensées par la veille prospective VAPOTOX. Similaire à l'analyse rétrospective, un seul profil de consommateur a été identifié : adolescents et jeunes adultes d'âge moyen de 16 ans, à prédominance masculine, présentant des antécédents addictifs (cannabis et tabac), ayant obtenu le e-liquide le plus souvent par don ou par achat dans la rue. Concernant la fréquence d'usage : pour près de 6 patients sur 10, il ne s'agissait pas de la 1^{ère} expérience de vapotage.

Concernant les symptômes présentés par ces patients lors de leur prise en charge, un total de 134 signes cliniques a été identifié : la plupart étaient des signes neurologiques et psychiatriques (malaise, céphalées, vertiges, hallucinations), cardiovasculaires (tachycardie et palpitations) et digestifs (nausées, vomissements). La majorité des effets rapportés sont des effets connus des cannabinoïdes de synthèse, mais également du cannabis ou de la prise de nicotine. Mais pour certains cas, la gravité des complications semble plus imputable à la prise de cannabinoïdes de synthèse.

Un échantillon biologique (urines/sang) a été prélevé et analysé à l'exception d'un cas, soit 31 échantillons biologiques analysés : aucune substance n'a été détectée dans les urines de 5 patients. Les substances psychoactives retrouvées dans les prélèvements biologiques ont été : nicotine/cotinine (25), paracétamol (7), cannabis (6), caféine (5), cannabidiol (4), lidocaïne (3), alcool (1), acide hippurique (1), amphétamine (1), ecstasy (1), méthamphétamine (1), oxazépam (1), prilocaïne (1) et traces d'oxazépam. À noter qu'aucun cannabinoïde de synthèse n'a été retrouvé dans les prélèvements biologiques des patients.

Vingt-quatre échantillons de e-liquides ont été collectés auprès de 13 patients : aucune substance n'a été détectée dans un e-liquide, dans 9 e-liquides de la nicotine seule a été retrouvée, 2 e-liquides avec des traces d'oxazépam et des traces de paracétamol et 12 e-liquides avec au moins un cannabinoïde de synthèse (5F-MDMB-PICA (8), 4F-MDMB-BINACA (5), MDMB-4en-PINACA (1), apparenté XLR-11 (1)) associé à d'autres substances (nicotine, paracétamol, oxazépam, cannabidiol) dans 3 produits.

L'analyse de ces cas a mis en évidence les points suivants :

1/ les tableaux cliniques observés par la veille VAPOTOX sont similaires à l'analyse des cas du réseau d'Addictovigilance,

2/ plusieurs substances psychoactives ont été identifiées dans les produits remis par les patients, dont plusieurs cannabinoïdes de synthèse (50 % de produits),
3/ la détection de cannabinoïdes de synthèse dans les échantillons d'urine s'avère difficile. Dans un but de veille sanitaire de qualité, l'analyse biologique ET l'analyse des e-liquides sont vivement recommandées,
4/ la mise en place de la veille épidémiologique VAPOTOX au niveau national serait une opportunité pour avoir des données de veille sanitaire de qualité concernant cette problématique de vapotage,
5/ il s'agit d'un phénomène qui persiste (plusieurs signalements reçus depuis mars 2020, dont des prises en charge dans des centres spécialisés pour des syndromes de sevrage importants lors de l'arrêt).

- **La Normandie : une région pas comme les autres (retour sur une gestion de crise)**

Reynald LE BOISSELIER (CEIP-A Caen) précise que 25 % des signaux d'addictovigilance présentés dans ce rapport viennent de Normandie. Les premiers cas nationaux sont apparus en 2013. À partir de septembre 2018, des signaux sont apparus dans la presse et ont été documentés. Les premiers cannabinoïdes de synthèse sont apparus. Courant 2019, le phénomène s'est étendu, avec des clusters dans le Calvados, des évictions scolaires, des malaises. De mars à septembre 2019, les cas se sont multipliés. Une réunion a donc été organisée avec l'ARS et une fiche navette a été proposée, avec des informations sur le vapotage de substances psychoactives et la nécessité de contacter le SAMU dans certaines situations pour les responsables d'établissement scolaire.

En 2020, nous en étions à plus de 140 cas recensés en basse Normandie. Il s'agit essentiellement de mineurs. 1 cas sur 5 est grave ou jugé comme tel. 8 liquides ont été analysés sur l'année 2020.

L'étude ADUC¹⁶ réalisée en 2019 auprès des étudiants normands a inclus plus de 4 000 étudiants et 3,2 % ont déclaré un nouvel usage de nouveaux produits de synthèse, essentiellement du PTC (« pète ton crâne ») pour 83 %. 1,02 % des étudiants en Normandie ont déjà consommé au moins une fois du PTC. L'âge moyen des répondants est de 19 ans. Les effets recherchés sont la relaxation, la défonce, l'euphorie. Les effets délétères sont un ralentissement psychomoteur, un état de stupeur, de paralysie. Une perte de contrôle, des faiblesses musculaires, des tachycardies, des angoisses. En 2020, les premières données acquises dans cette même étude sont en augmentation de 10 %, malgré la pandémie Covid¹⁷.

En conclusion, les données analysées de vapotage de substances psychoactives ne remettent pas en cause l'intérêt de la e-cigarette dans le sevrage du tabac. Le phénomène s'est accru partout dans le monde. L'usage est discret, la substance est elle-même difficilement détectable. L'acceptabilité de la population au dispositif de vapotage est élevée et la popularité est donc croissante chez les jeunes et les jeunes adultes. Les effets recherchés sont souvent ceux des cannabinoïdes de synthèse. La diffusion a été très rapide en Normandie, l'extension nationale est à surveiller, car quelques signaux sont déjà apparus ailleurs, notamment à Paris, Rennes, Lille et Nantes.

- **Données SINTES**

Victor DETREZ (OFDT¹⁸) rappelle que le dispositif SINTES est piloté par l'OFDT. Il comporte 13 coordinations afin de recouvrir l'ensemble du territoire et qui tendent à s'étendre sur les départements d'outre-mer. Le dispositif collecte des produits auprès d'utilisateurs qui

¹⁶ Alcool et Drogues à l'Université de Caen-Normandie

¹⁷ Crise sanitaire « Coronavirus disease 2019 »

¹⁸ Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

viennent consulter dans des structures d'accueil. L'utilisateur cède son produit selon des motifs précis et qui correspondent à des effets indésirables, bénins ou graves, et au caractère nouveau du produit.

L'objectif de SINTES est de décrire les évolutions du marché, la composition et les principales substances qui circulent parmi les populations. Le travail est réalisé en lien étroit avec des structures d'accueil d'utilisateurs de drogues. Un lien est également fait avec des structures proposant l'analyse de drogues.

Certaines pratiques se diffusent, notamment le DIY (do it yourself) qui correspond à la préparation de produit par l'utilisateur destiné à sa consommation personnelle, voire à la revente. Dans la déclaration des utilisateurs ayant cédé leurs produits, certains les consommaient volontairement en étant conscients de la substance responsable des effets et de la concentration. D'autres les consommaient à leur insu pour la recherche de différents objectifs, sans avoir conscience de la puissance des effets ni des substances responsables. Ces confusions sont souvent liées à des représentations dans l'esprit des utilisateurs. L'appellation PTC est par exemple difficile à évaluer. Il y a une confusion entre les produits naturels et les produits synthétiques. SINTES n'a pas la possibilité d'acheter directement les produits, il est donc difficile d'investiguer les marques et les noms commerciaux, mais il y a de fortes suspicions de variations de concentration ou de substances psychoactives derrière ces appellations très génériques. En termes d'approvisionnement, SINTES constate un trafic de rue, une vente sur Internet, le don, l'échange et la consommation sur la e-cigarette d'un autre utilisateur. L'objectif est la discrétion, pouvoir consommer en passant inaperçu, notamment vis-à-vis des tests routiers ou en centre de traitement.

Benoît LABARBE indique que l'ANSES a pour sa part mis en place un suivi des cas d'intoxication au travers du réseau des centres antipoison et de toxicovigilance.

Fanny PELISSIER précise qu'une étude prospective a en effet été lancée pour 18 mois et s'est terminée fin décembre 2020. Elle concerne les cas d'exposition, notamment accidentels, aux e-liquides commercialisés.

En conclusion, Anne BATISSE indique qu'il est important de maintenir la surveillance sur le vapotage et les e-liquides. Il conviendrait d'envisager un système Vapotox national et de faire une remontée d'information plus globale, en partenariat avec les rectorats comme cela se fait en Normandie.

Reynald LE BOISSELIER pense qu'il conviendrait de communiquer auprès des parents sur le mésusage lié aux e-cigarettes, favorisé par les dispositifs plus complexes. Par ailleurs, promouvoir un échantillonnage plus global serait également intéressant.

Nathalie RICHARD assure que ces différentes données vont être transmises à la DGS. La nécessité est par ailleurs véritablement celle d'alerter sur les dangers de vapoter ces substances.

Jean-Michel DELILE pense que les cannabinoïdes doivent faire l'objet d'une surveillance accrue, indépendamment du support d'administration. Par ailleurs, le côté « bien vu » de la vaporisation ne doit pas être assimilé au fait que le dispositif permet à tout de devenir inoffensif. Pour le THC et les cannabinoïdes, cela a un impact en termes neuropsychiatriques. Il convient également de communiquer, comme cela a été dit précédemment.

Marie JAUFFRET-ROUSTIDE observe en outre que la voie fumée a tendance à être considérée comme une forme de banalisation du risque. Il serait peut-être important d'essayer d'encourager Santé Publique France à engager une campagne de prévention auprès des adolescents et des parents.

Nathalie RICHARD en convient. Ces éléments justifient tout à fait une potentielle campagne de prévention.

3. Cannabidiol :

- Données de sécurité

Charlotte PION rappelle les différents avis rendus par la Commission des stupéfiants et psychotropes entre 2015 et 2018.

Aldine FABREGUETTES indique que la Cour de justice de l'UE (CJUE) en novembre 2020 a rendu son arrêt, par lequel elle a considéré qu'en l'état actuel des connaissances scientifiques et sur la base des conventions internationales en vigueur, l'huile de CBD ne constitue pas un produit stupéfiant. Elle en a déduit que les dispositions relatives à la libre circulation des marchandises sont applicables à ce produit et qu'une mesure nationale qui interdit la commercialisation du CBD issue de la plante entière constitue une entrave à cette libre circulation.

Pour rappel, la CJUE avait été saisie par la Cour d'Appel d'Aix en Provence sur une question préjudicielle l'interrogeant sur la conformité au droit de l'Union européenne de l'arrêté « Chanvre » dans le cadre de l'affaire KANAPE (affaire C-663/18).

Il a été demandé au CEIP-A de Paris, de faire une synthèse des données de sécurité sur le CBD.

Anne BATISSE (CEIP-A Paris) rappelle que le cannabidiol n'est pas classé au niveau national ni international. Deux formes sont à distinguer : « les CBD pharmaceutiques » issu de la plante ou de synthèse (SATIVEX, EPIDYOLEX) et « le CBD non-pharmaceutique » retrouvé à travers différents support (crème, e-liquide, complément alimentaire, bonbons en forme de nounours, etc.).

Le CBD est une molécule très instable, sensible à l'oxydation et à la lumière. Le cannabidiol pharmaceutique, principe actif de l'EPIDYOLEX, est contenu dans une bouteille ambrée à jeter 12 semaines après ouverture. En revanche, le cannabidiol non-pharmaceutique est vendu sans condition de conservation. La cyclisation du CBD en THC en milieu acide est établie depuis longtemps. De plus, une étude discute en 2020 de la possibilité de la conversion du CBD en THC ou d'autres cannabinoïdes psychoactifs en conditions acides, notamment dans les e-liquides. Cela pose la question pour les CBD non-pharmaceutiques de la nécessité de faire des études de stabilité à long terme, considérant le fait que celui-ci peut être transformé en substance psychoactive illicite. En effet, si le CBD se transforme en THC, cela pourrait avoir des conséquences réglementaires.

Chez l'Homme, il semblerait d'après la littérature que le CBD ne se transforme pas en THC dans l'organisme, mais qu'il pourrait être métabolisé en un autre cannabinoïde psychoactif.

Le CBD a une activité antagoniste non compétitive sur les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 avec une affinité très faible et il augmente par ailleurs l'anandamide (endocannabinoïde). Chez la souris, il ne provoque pas la tétrade d'effets spécifique de l'activation des récepteurs CB1. C'est pourquoi, le CBD est présenté à tort depuis plusieurs années pour être sans effet psychoactif. Alors même que les recherches cliniques conduites aujourd'hui sur les propriétés du CBD montrent bien qu'il possède des propriétés psychoactives (antipsychotique, anxiolytique, aide au sevrage, antiépileptique, analgésique).

Les propriétés pharmacocinétique du cannabidiol n'ont été évaluées que dans le cadre de la recherche clinique, et ce uniquement par voie orale. Les points importants sont :

- Une disponibilité faible (6 %) : l'absorption par voie orale est rapide mais le CBD subit un premier passage hépatique important ; ce qui fait que sa biodisponibilité est très faible (6 %).
- Une élimination très lente sur plusieurs semaines ($T_{1/2}$ vie = 70 h)
- Des interactions importantes avec d'autres substances (exemples retrouvés dans la littérature : antiépileptiques, warfarine, tacrolimus et méthadone)

Concernant le potentiel d'abus et de dépendance, chez l'Animal, très peu de données sont disponibles. Seule une étude rapporte que le CBD en microdialyse dans l'hypothalamus de rat peut induire une augmentation de la concentration extra cellulaire de dopamine dans le noyau accumbens. Chez l'Homme, des effets subjectifs ont été décrits tels qu'une euphorie, une impression d'esprit vif ou alerte (7,5 % des usagers). Le CBD modulerait le cycle veille/sommeil, il augmenterait la vigilance et favoriserait l'éveil.

Le CBD augmenterait les concentrations sanguines et cérébrales du THC et de la cocaïne mais atténuerait les effets du THC.

Chez l'Animal, des doses de CBD de 150 à 300 g/kg en IV chez les primates ont entraîné des complications aiguës neurologiques et cardiopulmonaires dose-dépendantes. Chez le cochon, à 50 mg/kg en IV, le CBD induit une hypotension sévère avec arrêt cardiaque. À moindre dose, 25 mg/kg en IV, des hypotensions significatives ont été recensées. Chez le rat, une dégénérescence dose-dépendante du tubule séminifère est observée avec des interférences sur la maturation du sperme, et également chez la femelle une mortalité embryofœtale qui se retrouve chez la lapine gestante. Les articles suggèrent sur la base de ces données que le CBD n'est donc pas sans risque.

Chez l'Homme, les effets indésirables ou de sécurité du CBD reposent exclusivement sur les données des essais cliniques : avec un dosage limité à 25 mg/kg/jour, avec l'utilisation de la voie orale seulement, avec des critères de sélection qui excluent les sujets à risque et avec un nombre limité de patients.

L'attention porte ici sur le CBD non-pharmaceutique qui ne fait l'objet d'aucune étude préclinique et clinique, et dont les doses sont possiblement beaucoup plus importantes, avec des voies d'administration non étudiée en termes de pharmacocinétique et pharmacodynamique, le tout sans surveillance médicale. La vigilance est primordiale sur le CBD. Un usage « sauvage » du CBD non pharmaceutique par la population générale est rapporté aujourd'hui en France, qui va de la personne âgée douloureuse dans un but thérapeutique analgésique aux mineurs qui expérimentent la e-cigarette.

Les effets secondaires sont principalement d'ordre neurologique, psychiatrique et digestif. Les RCP¹⁹ mentionnent les effets les plus fréquents : une somnolence, une baisse de l'appétit, une diarrhée, une fièvre, une fatigue et des vomissements. La cause la plus fréquente d'interruption du traitement est l'élévation des transaminases. Parmi les effets indésirables notés par la FDA²⁰ figurent les pensées suicidaires, les tentatives de suicide, l'agitation, la dépression, l'agressivité et les attaques de panique.

En outre, on retrouve une altération de cellules testiculaires chez l'Homme et une diminution de la fertilité.

Un essai clinique sur le sevrage de cannabis par CBD aurait par ailleurs montré un effet contraire en renforçant l'usage de cannabis chez les patients. Le manque de données de sécurité sur le long terme a été souligné.

Dans toutes les études, le CBD administré est purifié. Or, des compléments alimentaires sont aujourd'hui utilisés sous forme d'huile ou de mélange, dans des conditions non contrôlées. Le CBD peut aussi être présenté sous forme de plante qui peut présenter des effets synergiques avec les terpènes et d'autres cannabinoïdes appelé « effet d'entourage » dans la littérature.

Le « cannabidiol non pharmaceutique », présent dans des formulations multiples, avec des produits non régulés, sans information ni sur la composition ni sur les données cliniques, représente un danger en termes de santé publique. Le problème concerne la prolifération de produits non contrôlés dont la composition de CBD n'est pas confirmée et qui allèguent, en plus, des vertus thérapeutiques.

La réalisation d'étude sur les autres voies, notamment sur la voie inhalée du CBD, est nécessaire.

Nicolas AUTHIER observe que le psychotrope est utilisé pour ses effets sur le cerveau. Le rapport conforte sur le fait qu'il convient de trouver un moyen de réguler l'accès à cette substance, le sécuriser pour les usagers. Le CBD aurait toute sa place dans les substances vénéneuses et mériterait d'avoir des accès différents, pas forcément en pharmacie.

Mado GILANTON ajoute que le grand danger du CBD tel qu'il est en train de se diffuser est que les personnes ne savent pas ce qu'ils consomment. Sans régulation, le problème perdurera.

Nathalie RICHARD en convient. Le produit a des interactions médicamenteuses qui peuvent potentiellement être dangereuses.

Aldine FABREGUETTES indique qu'afin de prendre en compte les conclusions de l'arrêt de la CJUE, la MILDECA²¹ pilote des travaux avec toutes les administrations concernées pour revoir la réglementation actuelle de ces produits. Dès lors que les produits contenant du CBD ne sont plus classés au regard de la réglementation des stupéfiants, ils rentrent dans le champ d'application de réglementations sectorielles (compléments alimentaires, E-liquid ...). Les problèmes de seuil de CBD et de qualité des produits sont des points actuellement discutés lors des réunions interministérielles pilotées par la MILDECA sur ce sujet.

¹⁹ Résumé des caractéristiques du produit (pour les médicaments)

²⁰ Food and Drug Administration

²¹ Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives

Benoît LABARBE (ANSES) signale qu'une enquête a été menée en février 2020 auprès d'un échantillon national représentatif de vapoteurs âgés de 18 à 75 ans, composé de 1 000 personnes. 17 % ont déclaré consommer du cannabis et 10 % vapoter du CBD, soit environ 300 000 vapoteurs de CBD en France au moment de l'enquête. Entre 5 et 15 tonnes de CBD pur seraient ainsi consommées chaque année sur le territoire. La mise en œuvre de la réglementation applicable (règlement CE 1907/2006 relatif aux substances chimiques, dit REACh) pourrait permettre de freiner l'offre de ces produits du vapotage (à base de CBD et d'extraits de cannabis non enregistrés auprès de l'ECHA²²) et donc leur consommation par le circuit légal.

Victor DETREZ pense que les représentations entre le cannabis thérapeutique et le CBD sont floues. Dans le dispositif SINTES, des arnaques liées à la vente de CBD ont été constatées. En outre, l'usage par les consommateurs de cannabis quotidien du CBD sous forme de fleur est à visée substitutive, l'objectif étant de se sevrer petit à petit du cannabis.

Mado GILANTON ajoute que les consommateurs ont l'impression que le produit ne présente aucun risque puisqu'il est vendu en libre-service dans des boutiques.

Marie DEBRUS suggère de communiquer sur les termes « psychotrope » et « psychoactif ». Il convient de ne pas attendre et de rattraper le retard qui existe déjà ne serait-ce qu'en termes d'information.

Nathalie RICHARD convient de la pertinence de communiquer sur la substance.

Nicolas AUTHIER indique qu'il est important de ne pas laisser l'économie prendre le pas sur des décisions de santé publique. Il faut remettre la santé publique au premier plan.

Benoît LABARBE demande si le rapport du CEIP-A va être diffusé.

Nathalie RICHARD répond par l'affirmative. Il est nécessaire que tous les intervenants puissent utiliser ces données.

La séance est levée à 17 heures 55.

²² Agence européenne des produits chimiques