

Comité Scientifique Temporaire**« Suivi de l'expérimentation française de l'usage médical du cannabis »****Compte-rendu du 2 juin 2022**

Etaient présents

Membres avec voix délibérative : Nicolas Authier (président), Philippe Andrieux, Marine Auffret, Cécile Chevallier, Laure Copel, Antoine Dupuis, Françoise Durand-Dubief, Marie-Madeleine Gilanton, Bastien Herlin, Line Legrand, Karine Pansiot

ANSM : Mehdi Benkebil, Nathalie Richard, Patricia Estrella, Emilie Monzon, Emilie Nenoff

Etaient excusées : Lucas Beurton-Couraud, Yannick Frelat,

Personnalités extérieures auditionnées :

Amine Benyamina : président de la Fédération française d'addictologie (FFA)

Jean-Michel Delile : président de la Fédération addiction (FA)

Bertrand Lebeau : SOS Addiction

Farid Ghéhioueche : Auto-support des usagers de drogues (ASUD)

Fabienne Lopez : Association Principes Actifs

Martin Bastien : Doctorant Aix-Marseille Université, UMR1252 SESSTIM

Rodolphe Ingold : Groupe de recherches et d'études cliniques sur les cannabinoïdes (GRECC)

ORDRE DU JOUR

- I - Annonce des liens d'intérêts
- II - Adoption du compte rendu de la séance du 28 avril 2022
- III - Tour de table retour d'expérience
- IV - Bilan de l'expérimentation au 24 mai : Présentation du tableau de bord des indicateurs
- V - Pharmacovigilance et addictovigilance : Point sur les effets indésirables (CRPV/CEIP de Lyon)
- VI - Auditions sur l'intérêt du cannabis pour de futures indications : Addictions
 - 1. Fédération Addiction FA
 - 2. Fédération française d'addictologie FFA
 - 3. SOS Addictions
 - 4. Groupe de Recherches et d'Etudes cliniques sur les Cannabinoïdes GRECC
 - 5. ASUD
 - 6. Principes Actifs
- VII - Questions diverses

1. Annonce des liens d'intérêt

Aucun lien d'intérêt n'a été relevé au vu de l'ordre du jour parmi les membres.

Concernant les personnalités auditionnées : Fabienne Lopez (Association Principes Actifs) présente des liens avec : Société Herborizer, société Jaguar / Centrale Vapeur.

Au sens de l'article 8-2 du règlement des CST, les liens identifiés n'empêchent pas les auditions jugées utiles à l'information des membres du CST et de l'ANSM, en la qualité d'expert des intervenants qui n'assistent pas aux discussions du CST.

2. Adoption du compte-rendu de la séance du 28 avril 2022

Adoption du compte-rendu à l'unanimité par les membres du CST.

3. Tour de table de retours d'expérience

Les membres font part des retours d'expérience suivants :

- Certains patients diminuent ou arrêtent la prise d'opioïdes et leur douleur est prise en charge par le cannabis médical.
- En soins palliatifs, le CBD est utilisé pour apaiser les patients. A présent, le THC est également utilisé pour soulager les douleurs.
- Mécontentement de certains patients ne pouvant pas entrer dans l'expérimentation pour des indications autorisées en Espagne : endométriose, fibromyalgie.

4. Bilan de l'expérimentation au 24 mai : présentation du tableau de bord des indicateurs

Au 24/05/22, depuis le début de l'expérimentation, 1673 patients inclus (117 nouveaux patients depuis le mois précédent).

Parmi les 1165 patients actuellement dans l'expérimentation, la répartition en fonction de l'indication est la suivante :

- 597 patients pour douleurs neuropathiques réfractaires ;
- 190 patients pour une spasticité douloureuse dans la sclérose en plaques (SEP) ;
- 162 patients dans les épilepsies pharmacorésistantes ;
- 94 patients en situation palliative ;
- 76 patients en oncologie ;
- 46 patients sont inclus pour spasticité douloureuse dans les autres pathologies du SNC.

485 patients ont quitté l'expérimentation depuis son lancement, dont 174 pour cause d'effets indésirables et 179 pour cause d'inefficacité du traitement.

Concernant les tendances de formation des professionnels de santé, 1374 professionnels de santé sont formés dont 459 médecins de structure de référence, 337 pharmaciens de PUI, 411 pharmaciens d'officine, 68 référents CEIP-A/CRPV et 99 médecins relais de ville.

L'analyse comparative des tendances de prescription des médicaments de l'expérimentation montre que les prescriptions des huiles au ratio CBD dominant sont stables ou en baisse, celles des huiles au ratio CBD/THC équilibré également, alors que les prescriptions des huiles THC dominant augmentent. Les prescriptions de la forme « fleurs séchées » ont tendance à se stabiliser pour les ratios dominants (CBD et THC) et à augmenter pour le ratio équilibré ; l'utilisation des fleurs reste faible.

Depuis le début de l'expérimentation, 167 vaporisateurs ont été dispensés.

5. Pharmacovigilance (PV) et addictovigilance : point sur les effets indésirables (CRPV/CEIP-A de Lyon)

Au 10/05/22, depuis le début de l'expérimentation, 461 signalements de PV ont été notifiés dans la BNPV (48 nouveaux signalements depuis le point précédent), comptabilisant un total de 1086 effets indésirables (+ 1222).

La répartition des 461 signalements est présentée selon l'indication et la répartition des inclusions par indication :

- 256 (55,6 %) dans les douleurs neuropathiques réfractaires ; indication représentant 51 % des inclusions
- 98 (21,3 %) dans la spasticité douloureuse de la SEP ; 14,5 % des inclusions
- 67 (14,6 %) dans les épilepsies sévères et pharmaco-résistantes ; 12,7 % des inclusions
- 22 (4,8 %) dans les symptômes rebelles en oncologie ; 7,1 % des inclusions
- 10 (2,2 %) dans les situations palliatives ; 10,8 % des inclusions
- 5 (1,1 %) dans la spasticité douloureuse hors SEP ; 3,9 % des inclusions
- 2 « indication inconnue » ;
- 1 « hors expérimentation ».

La répartition des 461 signalements selon le ratio THC/CBD est la suivante :

- 63,5 % CBD dominant/seul (<1% de THC) ; représentant 53,7 % des dispensations
- 33 % CBD/THC équilibré ; représentant 33,8 % des dispensations
- 3,5 % THC dominant/seul ; représentant 12,5 % des dispensations

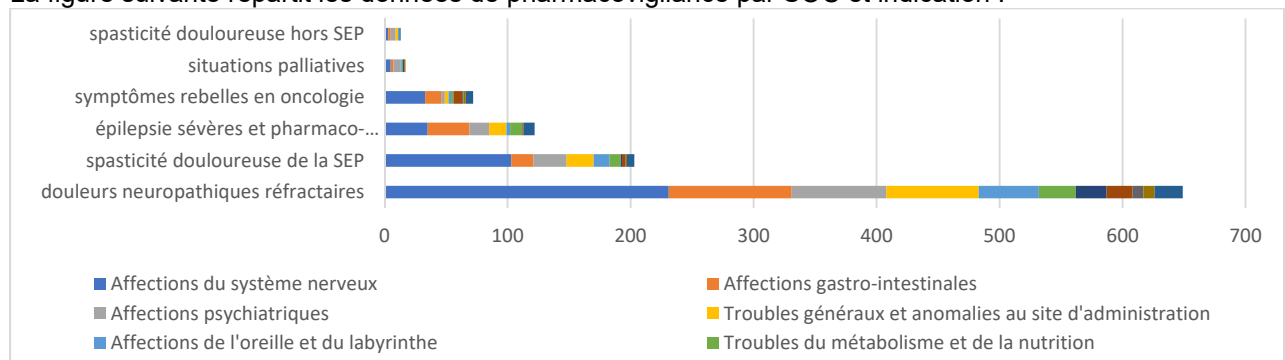
Les 461 signalements de PV concernent 388 patients ayant un âge moyen de 52 ans et plus de femmes que d'hommes (sexe ratio de 0,75).

La dose médiane de CBD est de 40 mg/j (IQR : 15-90) et la dose médiane de THC de 3 mg/j (IQR : 0-15).

La répartition des 1086 effets indésirables par « système organe classe » (SOC) est la suivante :

- le système nerveux central : 411 effets ;
- le système gastro-intestinal : 172 effets ;
- les affections psychiatriques : 133 effets ;
- les troubles généraux et anomalies au site d'administration : 116 effets ;
- les affections de l'oreille et du labyrinthe : 71 effets ;
- les troubles du métabolisme et de la nutrition : 53 effets ;
- les affections oculaires : 35 effets ;
- les affections cardiaques : 27 effets ;
- les affections vasculaires : 12 effets ;
- autres : 56 effets.

La figure suivante répartit les données de pharmacovigilance par SOC et indication :



Parmi ces cas, 4 nouveaux cas graves au sens de la pharmacovigilance ont été notifiés et un cas grave a été supprimé de la BNPV (non lié au cannabis médical), soit un total de 30 cas graves depuis le début de l'expérimentation :

- Un cas d'accident vasculaire cérébral ischémique : possible contribution du cannabis (CBD et THC équilibré). Arrêt du traitement
- 2^{ème} cas de syndrome coronarien pour lequel le rôle du cannabis est difficile à établir (CBD). Arrêt du cannabis médical. Récidive des troubles après l'arrêt du traitement
- Un cas de vertiges, somnolence, troubles de l'attention et sensation de planer, sécheresse buccale, céphalées, augmentation de l'appétit, pendant la titration (CBD dominant et THC). Augmentation de la posologie de CBD et prise au coucher.
- Un cas d'étourdissements, de troubles de l'attention, d'altération de la mémoire, syncope et hypotension (CBD/THC équilibré). Arrêt du traitement.

Sur cette période, 2 nouveaux signalements d'addictovigilance sont rapportés (total de 4 depuis le début de l'expérimentation) :

- Un cas de tolérance survenu 8 mois après l'initiation du traitement (CBD dominant et THC).
- Un cas d'un probable syndrome de sevrage à l'arrêt du cannabis (CBD/THC équilibré) après introduction et arrêt du THC en raison de l'apparition d'effets indésirables (asthénie, baisse de l'acuité visuelle, diarrhées et vomissements).

En conclusion, le cannabis médical présente un profil de sécurité attendu au regard de ses propriétés pharmacologiques. Le profil de sécurité est dominé par des EI neurologiques, digestifs et psychiatriques. La part de cas graves reste faible avec 30 cas sur 461, soit 6,5 % des signalements. Les effets indésirables à surveiller sur cette dernière période d'analyse sont les troubles cardiovasculaires.

A ce jour, parmi les effets/événements d'intérêts à suivre figurent les troubles neurologiques (sédation, aggravation d'épilepsie, troubles cognitifs), les troubles psychiatriques (dépression, idée/comportement suicidaire), les troubles cardiovasculaires et le risque d'interactions médicamenteuses.

Préambule concernant les auditions des sociétés savantes et associations de patients

Le CST procède lors de ses séances à des auditions de sociétés savantes et représentants d'utilisateurs sur l'intérêt du cannabis médical dans une indication donnée. Lorsque toutes les auditions se seront tenues, le CST rendra un avis global sur les potentielles nouvelles indications pouvant être retenues dans le cadre de la généralisation de l'usage médical du cannabis.

6. Audition : Intérêt de l'usage médical du cannabis dans le traitement des addictions

1. Fédération française d'addictologie FFA

Monsieur Amine BENYAMINA présente une revue des données issues de la littérature.

Le système endocannabinoïde est un élément essentiel dans la régulation de nombreux systèmes dans l'organisme. Les phytocannabinoïdes et les cannabinoïdes suscitent beaucoup d'intérêt sur le plan scientifique dans le traitement de différents troubles. Le cannabidiol agit à de nombreux niveaux du système sérotoninergique et endocannabinoïdeⁱ.

Dans le domaine des addictions, le Δ^9 -THC et le CBD ont bénéficié d'essais cliniques avec des résultats variables. Cependant, il reste beaucoup de progrès à faire pour mieux comprendre leurs effets bénéfiques et leurs risques dans cette indication.

Trouble de l'usage de cocaïne :

Trois essais sur l'utilisation du CBD chez les usagers de cocaïne montrent qu'il n'y a pas de différence significative au niveau des consommations de cocaïne^{ii,iii} ni d'impact au niveau cognitif (*versus* placebo)^{iv}.

Trouble de l'usage de l'alcool :

Deux études sur l'effet des antagonistes des récepteurs CB1 (rimonabant) n'ont pas mis en évidence de différence significative en termes d'abstinence ou de jours de consommation importante d'alcool^v,^{vi}. Cinq essais sur l'effet du CBD sont en cours, dont 3 essais chez les volontaires sains. Les résultats non publiés n'ont pas montré d'impact sur les signes d'intoxication éthylique^{vii}.

Trouble de l'usage des opioïdes :

Trois essais ont été réalisés avec le dronabinol. Deux ont montré une diminution des signes de sevrage aux doses supérieures à 20 mg avec un risque de tachycardie et de troubles cognitifs^{viii}.

Un essai avec le CBD (placebo vs 400 mg vs 800 mg) chez 42 usagers d'héroïne a montré une diminution de l'anxiété et du « craving » de manière dose dépendante^{ix}.

Troubles de l'usage du cannabis :

Plusieurs études ont été réalisées sur les troubles liés à la consommation de cannabis avec des cannabinoïdes différents et ont montré les résultats suivants :

- Les agonistes des récepteurs CB1 :
 - Dronabinol (THC oral) : réduction des signes de sevrage et peu d'impact sur le maintien de l'abstinence^x
 - Dronabinol + Lofexidine : réduction des jours de consommation importante^x
 - Nabilone (THC oral) associé ou non au zolpidem : diminution des consommations en post sevrage^{xi}
 - Nabiximols (THC + CBD, ratio équilibré) : diminution des signes de sevrage^{xii} et consommation réduite du cannabis^{xiii}.
- Le cannabidiol :
 - Deux essais ne montrent aucun impact sur les effets positifs du cannabis^{xiv}
 - Un essai pour déterminer les doses efficaces dans la réduction des consommations
 - Un essai non publié : aucun impact sur les consommations^{xv}
 - Une étude observationnelle (sondage sur internet) : chez les personnes utilisant le CBD pour réduire leur consommation du cannabis (n=105), 61 déclaraient une diminution significative^{xvi, xvii}

D'après les données disponibles, le cannabis aurait un intérêt dans le sevrage au cannabis mais pas dans les troubles liés à la consommation d'autres substances psychoactives.

Le CBD aurait surtout un intérêt dans le trouble d'usage du cannabis chez des patients présentant une comorbidité psychiatrique. Chez les patients sans comorbidité psychiatrique mais important consommateurs de cannabis, une étude reste nécessaire.

2. Fédération Addiction FA

Monsieur Jean-Michel DELILE rappelle que la Fédération addiction (FA) a été auditionnée par le Comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) sur l'évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France en 2018. La FA avait précisé que le rapport bénéfice/risque semblait controversé dans les indications psychiatriques retenues dans certains Etats des USA (troubles anxieux, trouble de stress post-traumatique) et même clairement défavorable (voire aggravant) dans le cadre de dépression, de troubles bipolaires et de troubles psychotiques. Par ailleurs, les effets indésirables sont particulièrement fréquents et sévères chez les adolescents et les jeunes, et ainsi contre-indiquent la prescription de cannabis médical dans cette population^{xviii}. En addictologie, les cannabinoïdes auraient un intérêt dans le trouble de l'usage du cannabis (aide au sevrage, prévention de la rechute)^{xix}.

En psychiatrie, l'usage médical du cannabis n'a que peu d'intérêt en dehors du trouble anxieux dû à une affection médicale générale et du CBD pour certains troubles psychotiques^{xx, xxi, xxii, xxiii}.

Concernant les addictions, les résultats des essais publiés sont mitigés avec des effets nuls à faibles et un niveau de preuve faible :

- Dans un essai de 12 semaines, le dronabinol n'a pas montré de différence sur l'abstinence au cannabis à 2 semaines par rapport au placebo mais moins de symptômes de sevrage^{xxiv}.

- Dans les troubles de l'usage des opioïdes et d'alcool, certains patients rapportent que le cannabis réduit leur consommation^{xxv}, et que le CBD réduit le « craving » aux opioïdes^{xxvi}.
- Inversement, une étude montre que le cannabis a été associé à un taux plus faible de jours d'abstinence chez les patients alcoolo-dépendants^{xxvii}.

Concernant plus spécifiquement le trouble de l'usage du cannabis, les effets observés semblent plus pertinents.

Le cannabis médical réduirait les symptômes liés au sevrage et améliorerait la rétention des patients dans le traitement. Il permettrait également de réduire les consommations. (^{xxviii, xxix, xxx, xxxi, xxxii, xxxiii, xxxiv, xxxv, xxxvi, xxxvii}).

Le CBD aurait un intérêt dans le sevrage voire l'arrêt du cannabis, mais également le THC. Cet intérêt se situerait plus dans une démarche de réduction des risques et d'entrée et de maintien dans le soin. Une forme inhalée serait intéressante dans le sevrage puis une forme orale à long terme dans le maintien de l'abstinence.

Une prescription du cannabis médical nécessiterait une initiation en service d'addictologie ou en centre de soins spécialisés en addictologie (CSAPA), avec un relai en ville par les médecins généralistes.

Le cannabis médical serait en complément des prises en charge psychothérapeutiques.

3. SOS Addictions

Monsieur Bertrand LEBEAU présente des publications avec des conclusions discordantes :

- Le cannabis pourrait jouer un rôle dans la réduction des risques de surdoses aux opioïdes, en améliorant la qualité de vie des patients^{xxxviii}.
- Certains patients au Canada disent consommer du cannabis médical en substitution aux opioïdes, aux benzodiazépines et aux antidépresseurs, ainsi qu'à l'alcool, au tabac et aux substances illicites^{xxxix, xl}.
- Une revue des données conclue qu'il n'est pas possible de dire s'il y a une relation entre la légalisation de la consommation du cannabis récréatif dans certains états des Etats-Unis et de l'alcool car les études sont soit positives, soit négatives, soit non concluantes^{xli}.
- Une autre étude récente montre que la légalisation du cannabis récréatif serait associée à un taux plus élevé de décès par opioïdes^{xlii}.

En conclusion, il n'existe aucun consensus sur la question de l'impact de l'accès au cannabis, y compris médical, sur la diminution de l'usage de l'alcool ou des opioïdes.

4. Groupe de Recherches et d'Etudes cliniques sur les Cannabinoïdes GRECC

Monsieur Rodolphe INGOLD, vice-président du Groupe de recherches et d'études cliniques sur les cannabinoïdes (GRECC) présente un projet de recherche d'étude clinique de phase II, observationnelle. Cette étude inclura des patients, usagers de drogues. Ils recevront du cannabis médical, CBD seul, sous forme de capsule, à des posologies pouvant atteindre 300 mg par jour pendant 6 mois.

L'objectif principal de cette étude est d'observer si le CBD diminue la consommation de substances psychotropes licites ou illicites dans un contexte de prise en charge addictologique, médico-psychologique, paramédicale et socio-éducative, à destination des patients suivis en CSAPA, et présentant une ou des addictions.

L'objectif secondaire est de voir s'il y a une amélioration de la « qualité de vie » des patients, avec une décroissance du comportement addictif, une amélioration symptomatologique de l'humeur, une diminution de l'anxiété et de la souffrance psychique, une réhabilitation des capacités relationnelles, et une meilleure insertion socio-affective.

Le protocole d'étude va faire l'objet d'un dépôt de demande d'autorisation auprès de l'ANSM.

5. ASUD

Monsieur Farid GHEHIOUECHE fait un retour de témoignages d'usagers de cannabis non médical en auto-médication. Le cannabis est un élément important pour l'usager de drogues qui permet de mieux gérer l'ensemble des phénomènes liés à ses addictions.

L'effet du cannabis relève pour les usagers de l'ensemble des composants (cannabinoïdes, terpènes, flavonoïdes) et non uniquement du CBD ou du THC.

Les usagers semblent ressentir plus d'effets lors de l'utilisation d'extraits de cannabis.

Il serait intéressant de réaliser une large étude de cohorte épidémiologique qui permettrait de distinguer les différences entre les modes de consommation (vaporisation, fumée, avec ou sans tabac etc.).

Enfin, l'auto-production de cannabis joue un rôle important dans l'automédication de l'usager.

6. Principes Actifs

Fabienne LOPEZ est accompagnée de Martin BASTIEN, Doctorant, qui présente une enquête en cours.

En 2020, une première enquête a été réalisée en ligne auprès de consommateurs quotidiens de cannabis. L'objectif était d'évaluer le vécu du confinement par les usagers et son impact sur les usagers et leur santé.

Sur les 4150 participants, 11 % ont déclaré consommer du cannabis uniquement à visée thérapeutique.

Sur les participants ayant répondu consommer du cannabis pour « réduire l'usage d'autres substances », 21 % le consommaient pour un usage thérapeutique exclusif.

Suite à ces résultats, une nouvelle enquête a été mise en place en 2021 sous la forme d'un questionnaire en ligne (avec relai sur les forums des associations) et entretiens semi-directifs.

L'objectif est de décrire l'utilisation du cannabis en France en automédication dans le cadre d'un usage problématique de drogues ou de médicaments (alcool, psychostimulants, opioïdes, traitement de substitution aux opioïdes, benzodiazépines) et de caractériser les usagers concernés.

Pour pouvoir participer à l'enquête, les répondants devaient être concernés par cet usage de cannabis et résider en France.

Le questionnaire est composé de données sociodémographiques, de données sur les consommations actuelles de substances, sur l'usage de cannabis (pour quelle substance, fréquence, forme, mode de consommation, approvisionnement), sur chaque substance qui fait l'objet d'une automédication par cannabis afin d'en diminuer sa consommation (fréquence avant, mode de consommation, consultation professionnelle de la dépendance, effet perçu du cannabis sur la consommation de cette substance).

Les résultats sont en cours d'analyse et feront l'objet d'une publication.

Ainsi, les conclusions émises par les spécialistes des addictions auditionnés sont que les données cliniques sur l'utilisation du cannabis médical sur les addictions (opioïdes, alcool) sont insuffisantes pour conclure et recommander à ce jour son utilisation.

Toutefois, le cannabis médical pourrait avoir un intérêt, à démontrer, dans le sevrage de la consommation de cannabis, voire en substitution chez les personnes avec un trouble sévère de l'usage de cannabis avec une comorbidité psychiatrique.

Les représentants des usagers considèrent que le cannabis est une aide pour les usagers de drogues dans le contrôle de leurs consommations.

-
- ⁱ De Almeida et Devi (2020) Pharmacol Res Perspect
ⁱⁱ Menses Gaya et al. (2020) Braz J Psychiatry
ⁱⁱⁱ Mongeau Pérusse (2021) Addiction
^{iv} Rizkallah (2022) Pharmacol Biochem Behav
^v Soyka (2008) J Clin Pharmacol
^{vi} George (2010) Psychopharmacol Berl)
^{vii} Turna et al (2019) Alcohol Clin Exp Res
^{viii} Chaloub et Kalivas . (2020) Drugs
^{ix} Hurd et al (2019) Am J Psychiatry , (essai préliminaire en 2015)
^x Levin et al. (2021) Drug Alcohol Depend
^{xi} Brezing et Levin (2018) Neuropsychopharmacol
^{xii} Allsop et al (2014) JAMA Psychiatry
^{xiii} Trigo et al (2018) PLoS ONE.
^{xiv} Morgan et al (2010, 2010 et 2020)
^{xv} Clinical Trials Gov NCT03102918
^{xvi} Fortin et al. (2022) Front in Psychiatry
^{xvii} Paulus et al. (2022) Revue de la littérature CBD
^{xviii} Medical Marijuana. Indications, formulations, efficacy and adverse effects. In Michael Compton ed. Marijuana and Mental Health, APA, 2016
^{xix} Volkow, AJP 2018, 175:8
^{xx} From: Risks and Benefits of Cannabis and Cannabinoids in Psychiatry. Cannabinoid interactions with receptors and proposed target symptoms and conditions. Hill et al. Am J of Psychiatry 2022;179:98-109
^{xxi} Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta-analysis Nicola Black et al. The Lancet Psychiatry 2019,6,12,995-1010
^{xxii} Jetly et al. 2015
^{xxiii} Bonn-Miller et al. 2021
^{xxiv} Hill et al. 2017
^{xxv} Lucas et al. 2019
^{xxvi} Hurd et al. 2019
^{xxvii} Subbaraman et al. 2017
^{xxviii} Levin, 2011
^{xxix} Haney, 2013
^{xxx} Levin, 2016
^{xxxi} The dose effects of short-term dronabinol (oral THC) maintenance in daily cannabis users Vandrey et al., 2013, Drug and Alcohol Dependence, 128, 64-70
^{xxxii} Dronabinol for the treatment of cannabis dependence: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial Frances R. Levin et al., 2011, Drug and Alcohol Dependence, 116, 1–3, 142-150
^{xxxiii} Dronabinol and lofexidine for cannabis use disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Levin et al., 2016, Drug and Alcohol Dependence, 2016. 159, 53-60.
^{xxxiv} The effect of high-dose dronabinol (oral THC) maintenance on cannabis self-administration Schlienz et al., 2018, Drug and Alcohol Dependence, 187, 254-260
^{xxxv} From: Nabiximols as an Agonist Replacement Therapy During Cannabis Withdrawal: A Randomized Clinical Trial JAMA Psychiatry. 2014;71(3):281-291. oi: 10.1001/jamapsychiatry. 2013.3947
^{xxxvi} Oral Cannabidiol does not Alter the Subjective, Reinforcing or Cardiovascular Effects of Smoked Cannabis. Haney et al., 2016, Neuropsychopharmacology, 41(8): 1974-82
^{xxxvii} Cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder: a phase 2a, double-blind, placebo-controlled, randomised, adaptive Bayesian trial (Freeman et al. The Lancet Psychiatry 2020,7,10)
^{xxxviii} Lucas and all. Pain Medecines 22(3),2021
^{xxxix} Lucas. International journal of drug policy 42(2017)
^{xl} Karoly. Addiction 2021
^{xli} Pacula. Alcohol research. 2022
^{xlii} Mathur. NBER Working paper series. 2022