

COMMUNICATION

Les grands traits de la pharmacocinétique du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) ; les nouveaux cannabinoïdes de synthèse ; le cannabis et la sécurité routière

MOTS-CLÉS : CANNABINOL. CANNABINOÏDES. PHARMACOCINÉTIQUE. CONDUITE AUTOMOBILE

Tetrahydrocannabinol pharmacokinetics ; new synthetic cannabinoids ; road safety and cannabis

KEY-WORDS (Index medicus): CANNABINOL. CANNABINOIDS. PHARMACOKINETICS. AUTOMOBILE DRIVING

Jean-Pierre GOULLÉ *, Michel GUERBET

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Le delta-9-tétrahydrocannabinol ou THC est le principal constituant psychoactif du cannabis dont le mode de consommation le plus fréquent est l'inhalation. La teneur moyenne en THC dans la résine a été multipliée par quatre au cours des vingt dernières années, passant de 4 % à 16 %, ce qui influe sur la pharmacocinétique et sur la pharmacologie de la drogue. Par inhalation, la biodisponibilité du THC est en moyenne de 25 %. Après une cigarette contenant 3,55 % de THC, le pic plasmatique obtenu environ dix minutes après l'inhalation est voisin de 160 ng/mL. La décroissance sanguine du THC est très rapide, de type multiphasique, contemporaine d'une augmentation de la concentration tissulaire. C'est elle qui est responsable des effets pharmacologiques. Le THC subit ensuite une séquestration intense dans les graisses corporelles, principal site de stockage. Cette pharmacocinétique particulière explique l'absence de lien étroit entre la concentration sanguine en principe actif et les effets engendrés, contrairement à ce que l'on observe pour l'éthanol. Le THC

* Membre de l'Académie nationale de médecine. Laboratoire de toxicologie, Faculté de Médecine et de Pharmacie, 22 boulevard Gambetta — 76183 Rouen cedex ;
e-mail : jean-pierre.goulle@univ-rouen.fr

Tirés à part : Professeur Jean-Pierre GOULLÉ, même adresse.

Article reçu le 10 février 2014, accepté le 17 mars 2014

donne naissance à deux principaux métabolites, le 11-OH-THC (seul métabolite actif) et le THC-COOH dont l'élimination dans les selles et dans les urines se prolonge plusieurs semaines. De ce fait, l'analyse urinaire du THC-COOH constitue l'examen de choix pour confirmer l'abstinence d'un individu. Tout résultat positif pourra être complété par un dosage sanguin du THC, à la recherche d'une exposition récente. Le cannabis est la drogue illicite la plus fréquemment rencontrée chez les conducteurs. Les études dans le cadre de la sécurité routière montrent que l'usage récent de cette drogue multiplie au moins par deux le risque d'être responsable d'un accident. La consommation simultanée d'alcool multiplie ce risque par 14. Depuis 2009 une nouvelle classe est apparue sur le marché des drogues, celle des cannabinoïdes de synthèse. Ils agissent sur les mêmes récepteurs CB1 que le THC, avec une plus grande affinité que ce dernier. Leur pharmacocinétique et leur pharmacologie sont différentes de celle du THC, car ils sont métabolisés en nombreux dérivés, souvent plus actifs que le THC.

SUMMARY

Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) is the main psychoactive ingredient of cannabis, a drug which is commonly smoked. This paper focuses on the pharmacokinetics of THC. The average THC content in cannabis plant material has risen by a factor of four over the past 20 years, from 4 % to 16 %. This increase has important implications not only for the pharmacokinetics but also for the pharmacology of THC. The mean bioavailability of THC in smoked cannabis is about 25 %. In a cigarette containing 3.55 % of THC, a peak plasma level of about 160 ng/mL occurs approximately 10 min after inhalation. THC is quickly cleared from plasma in a multiphasic manner and is widely distributed to tissues, leading to its pharmacologic effects. Body fat is a long-term storage site. This particular pharmacokinetic behavior explains the lack of correlation between the THC blood level and clinical effects, contrary to ethanol. The main THC metabolites are 11-OH-THC (the only active metabolite) and THC-COOH, which is eliminated in feces and urine over several weeks. Therefore, abstinence can be established by analyzing THC-COOH in urine, while blood THC analysis is used to confirm recent exposure. Cannabis is the main illicit drug found among vehicle drivers. Various traffic safety studies indicate that recent use of this drug at least doubles the risk of causing an accident, and that simultaneous alcohol consumption multiplies this risk by a factor of 14. Since 2009, synthetic cannabinoids have emerged on the illicit drug market. These substances act on the same CB1 receptors as THC, but with higher affinity. Their pharmacokinetics differs from that of THC, as they are metabolized into multiple derivatives, most of which are more active than THC itself.

INTRODUCTION

Parmi les cannabinoïdes présents dans *Cannabis sativa var. indica*, le delta 9-transtétrahydrocannabinol (THC) constitue le principal produit psychoactif. De nombreux travaux ont prouvé que les effets pharmacologiques du THC sur les fonctions cognitives et motrices chez l'Homme sont d'autant plus intenses que le cannabis consommé contient davantage de THC. Or, les résultats des analyses de saisies de résine de cannabis, forme principale d'utilisation de la drogue en France,

rèvelent que la concentration moyenne en principe actif a été multipliée par quatre en 20 ans. Mura et coll. [1] ont montré que la teneur moyenne en THC dans les saisies de résine de cannabis en France a doublé pour passer de 4,4 % à 8,8 % entre 1993 et 2004. En 2012, la pureté moyenne de la résine de cannabis saisie a encore doublée pour atteindre 16 %. En effet, un nouveau mode d'obtention du THC s'est développé, faisant appel à l'auto culture de type « sinsemilia » ou « amnesia » ou « hase », c'est à dire dans des conditions optimales de lumière, de température et d'hygrométrie, avec des graines sélectionnées, achetées le plus souvent sur Internet. Il permet de cultiver du cannabis « à domicile » et d'obtenir des teneurs en THC beaucoup plus élevées, pouvant dépasser 20 % et même 35 % [2]. Depuis fin 2008, un nouveau groupe de substances actives déferle sur les marchés, les cannabinoïdes de synthèse ou « spices », actifs sur les mêmes récepteurs que le cannabis et beaucoup plus puissants que le THC d'origine végétale. L'augmentation régulière de la concentration en THC dans la résine et l'apparition de cannabinoïdes de synthèse ont une incidence très importante sur la pharmacocinétique, la pharmacologie et la toxicologie de ces drogues. Les effets délétères engendrés par ces substances sur la santé constituent plus que jamais une préoccupation majeure de Santé Publique.

Les cannabinoïdes de synthèse ont initialement été développés par l'industrie pharmaceutique à des fins de recherche médicale pour mettre au point des médicaments actifs sur les récepteurs des cannabinoïdes, dotés d'activités analgésique et anti-inflammatoire, mais dépourvus d'effets psychoactifs. Aujourd'hui, synthétisés par des laboratoires clandestins, ils sont massivement détournés de cet usage à des fins récréatives. D'apparition très récente sur le marché illicite, fin 2008 pour le premier d'entre eux, le JWH-018 proposé comme « spice » dans un mélange à fumer. Les cannabinoïdes de synthèse constituent le groupe le plus important parmi les nouvelles drogues. Ces produits sont vendus sur Internet, sous des noms très fantaisistes, comme « encens destiné à être brûlé » ou « pot-pourri », affichés « impropre à la consommation humaine », pour « usage aromatique seulement ». Ils sont incorporés dans des végétaux ou dans des mélanges végétaux dont la composition est très variable, mais rarement précisée. Les végétaux choisis exercent eux-mêmes parfois des effets pharmacologiques, par exemple de type « cannabis like » comme pour *Leonotis Leonorus* [3]. Finalement, ils sont introduits dans une pipe ou mélangés dans le tabac d'une cigarette. En 4 ans, de fin 2008 à fin 2012, 74 cannabinoïdes de synthèse sont apparus sur le marché des drogues [4]. Pour les années 2008 à 2012 incluses, l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT), recense 200 nouvelles substances psychoactives proposées à la vente. Les cannabinoïdes de synthèse représentent donc 37 % d'entre elles, mais cette proportion s'est accrue pour constituer près de 50 % de celles-ci en 2011 et 2012. C'est de loin la catégorie la plus nombreuse sur le marché des nouvelles drogues, commerce qui a connu une véritable explosion avec 236 nouveautés de 2005 à 2012. On dénombre 7 principales familles de cannabinoïdes de synthèse : le dérivé historique (HU-210), les aminoalkylindoles (JWH-018, AM-2201), les naphthylméthylindoles (JWH-175 et 184), les naphthoylpyrroles (JWH-30), les naphthylméthy-

lindènes (JWH-176), les cyclohexylphénols (CP-47,497 ; CP-55,490), benzoylindoles (RCS-4 et 8). En plus de la recherche d'effets « cannabis like » renforcés, leur immense succès s'explique par le fait que les techniques analytiques utilisées pour dépister l'usage de cannabis sont inopérantes, ce qui permet leur consommation dans les situations où la prise de drogue est sanctionnée, mais aussi par des catégories professionnelles qui font l'objet de dépistages réguliers.

ABSORPTION

Le cannabis fumé

Les techniques pour fumer le cannabis sont très nombreuses [5]. Parmi elles, il convient de citer le joint classique et la pipe à eau ou « bang ». Cette dernière connaît un succès grandissant car elle permet au fumeur à chaque inspiration de remplir un volume équivalent à sa capacité vitale soit près de 5 litres, d'où une absorption très notablement accrue de THC. En effet, le barbotage de la fumée au travers de l'eau la refroidit et évite qu'elle ne brûle le sujet comme c'est le cas lors de l'inspiration prolongée d'un joint. Par ailleurs, il est établi que les gros fumeurs de cannabis ont une technique plus efficace qui leur permet d'augmenter la quantité de THC absorbée [6]. Lors de la combustion, une proportion importante de principe actif est détruite par pyrolyse, d'autant que la température du tabac s'élève de 600° C à 800° C lorsque de la résine de cannabis est ajoutée à ce dernier. On note aussi que dans les joints de marijuana, le fumeur est exposé à des concentrations plus élevées de dérivés à fort pouvoir cancérigène comme le benzantracène, le benzopyrène, des nitrosamines et des aldéhydes. L'absorption par inhalation est extrêmement rapide, avec une biodisponibilité comprise entre 18 et 50 % de la teneur dans le tabac [5]. L'administration de THC deutéré par voie IV ou de THC fumé dans des cigarettes montre que les gros fumeurs présentent une biodisponibilité en THC supérieure (23 % à 27 %) [7] à celle des consommateurs occasionnels pour lesquels la biodisponibilité est bien inférieure (10 à 14 %) [8]. Parmi les études sur la pharmacocinétique du THC, il convient de citer ceux du groupe de Huestis du National Institute of Drug of Abuse (NIDA). Il s'agit d'un protocole réalisé chez six volontaires [9] qui ont fumé des cigarettes calibrées contenant 1,75 % et 3,55 % de THC. La réalisation de nombreux prélèvements sanguins précoces montre que le THC est détecté dans le sang deux minutes après la première inhalation et que la concentration maximale est obtenue sept minutes plus tard, juste avant le début de la dernière inhalation. Les concentrations obtenues pour la teneur forte (3,55 %) s'échelonnent entre 80 ng/mL et 260 ng/mL. Il a été constaté que le moment de survenue du pic est influencé par divers paramètres : le nombre d'inhalations, le délai entre chaque inhalation, le volume et la durée des inhalations [9, 10].

Le cannabis ingéré

Lors de l'administration orale de THC, l'absorption est lente et erratique. Seulement 10 à 20 % du THC synthétique (Dronabinol[®]) administré en capsules avec de l'huile de sésame pénètre dans la circulation systémique en raison d'un effet de premier passage intensif qui conduit à une métabolisation hépatique du THC en dérivé hydroxylé. Par voie orale, la biodisponibilité du THC est donc très inférieure à celle observée par inhalation, même si elle peut être améliorée en utilisant un véhicule lipophile comme le lait. Après ingestion, dans un premier temps, les concentrations sanguines de THC et de son métabolite actif le 11OH-THC sont sensiblement équivalentes, puis la concentration en 11OH-THC devient supérieure à celle du THC. Le pic de THC est obtenu après 60 à 120 minutes en moyenne [11, 12], mais il peut être plus tardif : 4 à 6 heures, avec d'importantes variations individuelles [13]. Les concentrations sanguines maximales de THC n'atteignent que 10 % de celles obtenues en fumant des doses équivalentes. Les effets psychomoteurs intenses engendrés surviennent plus vite par inhalation qu'en utilisant la voie orale. Il convient de noter que les effets pharmacologiques engendrés par le 11OH-THC sont équivalents à ceux du THC [12].

Les cannabinoïdes de synthèse fumés

On ne dispose que de très peu de données chez l'homme sur l'absorption de ce groupe de substances. Il s'agit principalement d'observations cliniques liées à des admissions en milieu hospitalier. Cependant, compte tenu du mode de consommation et des propriétés physico-chimiques similaires au THC (liposolubles, non polaires, très volatiles), leur absorption devrait être assez comparable.

DISTRIBUTION

Le tétrahydrocannabinol

Dans le secteur vasculaire, environ 90 % du THC est plasmatique alors que la concentration dans les globules rouges est voisine de 10 %. Les concentrations plasmatiques de THC sont donc environ le double de celles mesurées dans le sang total [14]. Dans le plasma, 95 à 99 % du THC est lié aux protéines, essentiellement des lipoprotéines, et une faible proportion à l'albumine. Compte tenu de la forte liaison protéique qui limite la biodisponibilité initiale, le volume de distribution précoce est faible pour une substance lipophile, de l'ordre de 2,5 à 3,0 L/kg. Il s'établit à $2,55 \pm 1,93$ L/kg chez des non-consommateurs et à $6,38 \pm 4,10$ L/kg chez des consommateurs réguliers [24]. A l'état d'équilibre, le volume de distribution est voisin de 700 L soit 10 L/kg pour un sujet de 70 kg [15, 16].

La lipophilie du THC et sa forte fixation tissulaire en particulier dans les graisses sont responsables de la modification de son profil de distribution au cours du temps.

Le THC est rapidement capté par les tissus richement vascularisés (cerveau, foie, cœur, tissu gras, ...) entraînant une décroissance plasmatique multiphasique particulièrement rapide. Soixante minutes après inhalation d'un « joint » calibré contenant 1,75 % de THC, la concentration sanguine est inférieure à 10 ng/mL [17]. La figure 1 illustre la cinétique de la distribution du THC dans l'organisme [18]. Des rapports de concentrations entre les graisses, principal site de stockage à long terme du cannabis et le plasma de 10 000 à 1 sont constatés chez le lapin [19]. Ceci est dû à la grande lipophilie du THC, exprimée par un coefficient de partage huile/eau exceptionnellement élevé puisque son logarithme s'établit à 7,8. Il est considérablement plus élevé que celui d'une autre drogue pourtant très lipophile, l'héroïne. Le cannabis est essentiellement stocké sous forme de THC et de 11OH-THC [10].

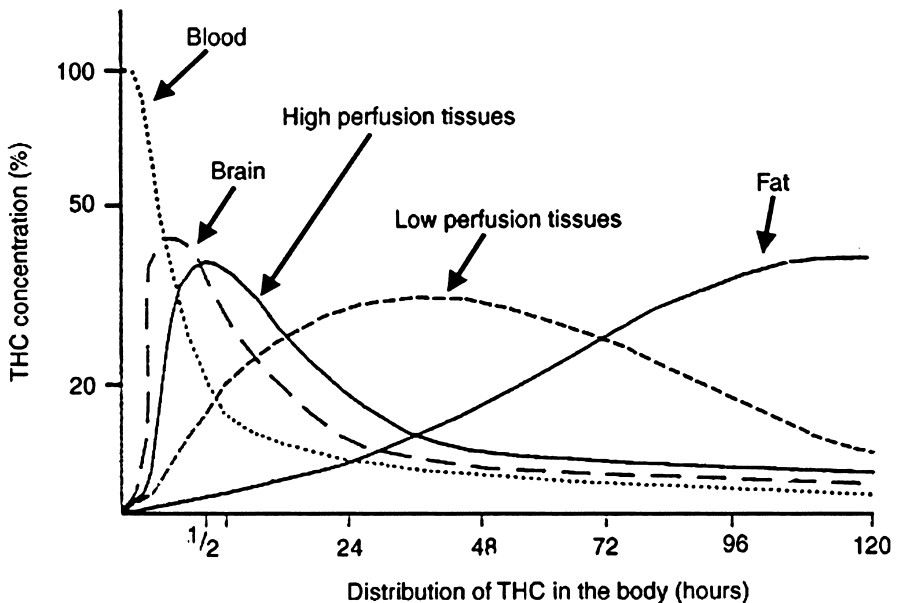


FIG. 1. — Pharmacocinétique du THC dans l'organisme après inhalation de cannabis selon Nahas [18].

The pharmacokinetics of THC in fat and brain : resulting functional responses to marihuana smoking according to Nahas [18].

Les cannabinoïdes de synthèse

Chez l'homme, les connaissances sur leur distribution sont extrêmement réduites. Les dosages réalisés dans un contexte médical ou judiciaire sont en faveur d'une distribution semble-t-il assez comparable à celle constatée pour le THC.

MÉTABOLISME

Le tétrahydrocannabinol

Le métabolisme des cannabinoïdes est extrêmement complexe avec plus de 100 métabolites identifiés pour le seul THC [20]. Il implique une oxydation allylique, une époxydation, une décarboxylation et une conjugaison [21]. Le THC subit une hydroxylation microsomiale sur le noyau aromatique, essentiellement hépatique par le cytochrome P-450 (CYP 2C9) [22] qui conduit à la formation d'un métabolite actif majeur, le 11-OH-THC, dont la concentration sanguine est toujours inférieure à celle du THC lorsque le cannabis est inhalé. En revanche, suite à une consommation par ingestion, la plus grande partie du THC est rapidement hydroxylée par les enzymes microsomiales de la muqueuse intestinale en 11-OH-THC [23]. L'oxydation microsomiale hépatique par le cytochrome P-450 du 11-OH-THC produit le métabolite inactif, acide et hydrosoluble, qui commence à apparaître dans le sang dans les minutes suivant le début de l'inhalation et qui est éliminé dans les urines sous forme de glucuronide : le 11-nor-9-carboxy-delta-9-THCCOOH.

Les cannabinoïdes de synthèse

Bien que leur structure soit quelque peu différente de celle du THC, ils agissent comme ce dernier sur les récepteurs des cannabinoïdes, avec d'ailleurs une plus grande affinité que le THC, celle-ci étant en moyenne 4 à 5 fois supérieure à celle du THC. Leur métabolisme a été étudié *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains et chez des sujets intoxiqués [24]. La première étape est une oxydation catalysée par les cytochromes P-450 (CYP-2C9), qui conduit à la formation de dérivés hydroxylés, comme pour le THC. A la différence de ce dernier, cette première étape est également catalysée par les cytochromes P-450 (CYP-1A2). Si, après cette première hydroxylation, le THC est ensuite transformé en dérivé carboxylique inactif, il n'en est pas de même pour les cannabinoïdes de synthèse qui subissent de nouvelles hydroxylations, le plus souvent sur la chaîne latérale, conduisant à plusieurs métabolites dont l'activité reste supérieure à celle du THC. Jin et *al.* [25] ont mis en évidence 8 métabolites (principalement hydroxylés) après incubation du cannabinoïde de synthèse CP 47,497 avec des microsomes hépatiques humains. La formation de ces dérivés monohydroxylés actifs, qui constitue la voie principale du métabolisme des cannabinoïdes de synthèse, explique la fréquence et la sévérité des effets toxiques observés en pratique clinique avec ces drogues, due à une action prolongée sur les récepteurs CB1. Les effets toxiques peuvent également être majorés, en particulier chez les sujets présentant une faible expression des CYTP-450. L'identification de ces métabolites dans les milieux biologiques est longue et fastidieuse, en raison du nombre important de cannabinoïdes de synthèse apparus sur le marché et à la multitude de leurs métabolites. Dans un travail récent, Huestis et coll. [26] ont mis au point une technique analytique pour confirmer simultanément la présence dans

l'urine humaine de 9 cannabinoïdes de synthèse, mais aussi de 20 métabolites hydroxylés correspondants.

ÉLIMINATION

Le tétrahydrocannabinol et ses métabolites : épuration plasmatique

Contrairement à l'éthanol dont la décroissance plasmatique est linéaire, celle du THC subit une décroissance exponentielle conséquence d'une élimination très rapide dans une première phase due à sa captation immédiate par les organes et tissus. Après cette première phase, la décroissance est ensuite très lente [27]. Chez un consommateur occasionnel, la demi-vie au cours de cette première phase d'élimination est de 1,5 heure, alors qu'elle s'établit à 2 heures chez un consommateur régulier [16]. Six heures après une injection intraveineuse de THC, les concentrations plasmatiques et tissulaires sont identiques. La très lente redistribution du THC à partir des graisses et des autres tissus vers le sang retarde l'épuration plasmatique finale. La demi-vie d'élimination totale du THC plasmatique est difficile à calculer car le rapport des concentrations à l'état d'équilibre plasma/tissus adipeux est atteint très lentement, à un moment où les concentrations plasmatiques sont très faibles et donc difficiles à mesurer. Les demi-vies terminales d'élimination plasmatiques ont été calculées par Wall [10]. Elles sont respectivement comprises entre 25 et 36 heures pour le THC, entre 12 et 36 heures pour le 11-OH-THC et entre 25 et 55 heures pour le THC-COOH après administration orale ou injection intraveineuse.

Le tétrahydrocannabinol et ses métabolites : élimination dans les selles et dans les urines

L'élimination du THC s'effectue par différentes voies. Quel que soit le mode de consommation, celle-ci est très lente, principalement digestive, sous forme de métabolites acides. L'élimination est essentiellement fécale (65 à 80 %) et à un moindre degré urinaire (20 à 35 %) [10, 15]. Après une dose unique de THC, le dépistage urinaire du THC-COOH est en règle générale positif pendant 3 à 5 jours [28], mais peut l'être 12 jours [13]. Dans notre expérience, même chez des consommateurs réguliers, la recherche urinaire au seuil de 25 µg/L est toujours négative après un mois d'abstinence, bien qu'une faible élimination urinaire persiste. Pour Huestis et Cone [29], la demi-vie d'élimination urinaire du THC-COOH est comprise entre 44 et 60 heures lorsque les recueils urinaires sont réalisés pendant 14 jours. Le principal métabolite urinaire éliminé est le dérivé glucuroconjugé du THC-COOH ; la fraction libre étant présente dans les urines à l'état de traces [13]. Manno et coll. [30] ont mis en évidence chez huit consommateurs occasionnels un pic d'élimination urinaire du THC à 21,5 µg/L, du 11OH-THC à 77,3 µg/L, du THC-COOH libre à 179 µg/L respectivement 2-3 et 4 heures après avoir fumé une cigarette contenant 27 mg de THC. Suite à une administration de THC, la clairance

rénale chute rapidement de 20 mL/min à 1 mL/min après 100 min [15]. La faible élimination rénale du THC s'explique par l'importante réabsorption tubulaire liée à sa grande lipophilie. L'élimination est retardée par un intense cycle entérohépatique des métabolites. En raison de ce cycle entérohépatique et de la forte liaison protéique des cannabinoïdes leur élimination est essentiellement fécale. Contrairement aux métabolites urinaires, les métabolites acides et neutres sont présents dans les selles sous forme libre [10]. La figure 2 résume les concentrations respectives des principaux cannabinoïdes dans les différents milieux biologiques ainsi que les voies d'élimination.

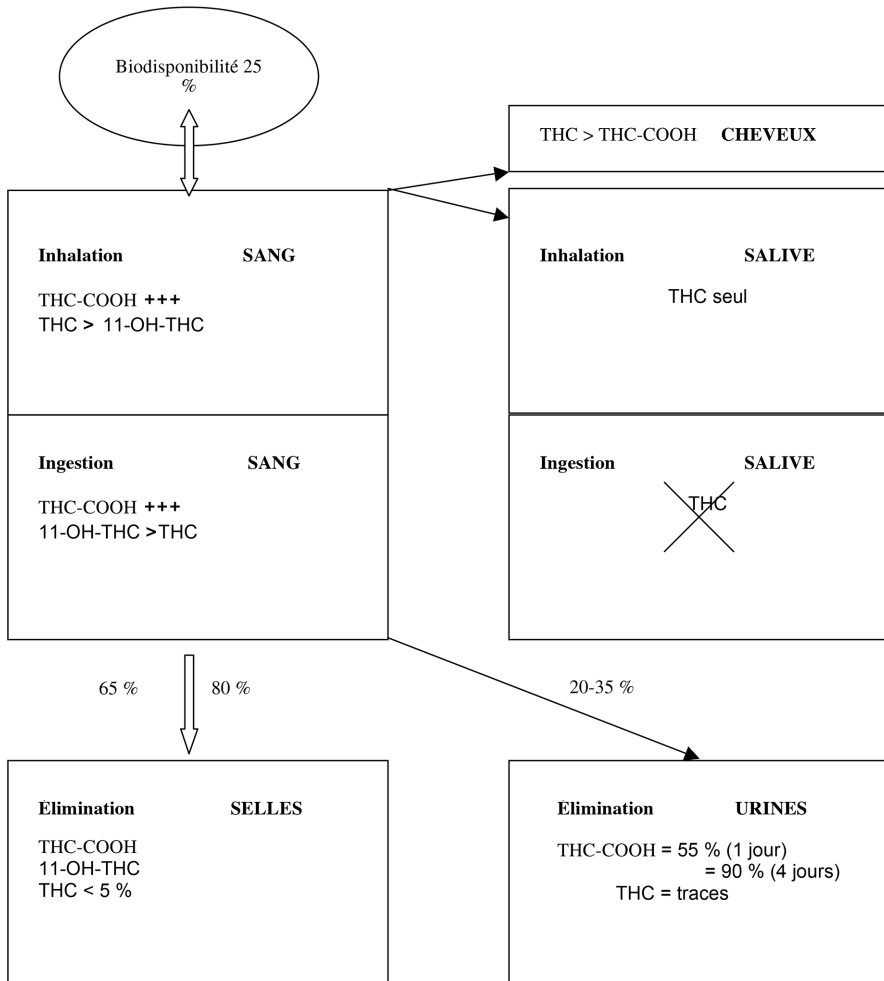


FIG. 2. — Concentrations respectives des principaux cannabinoïdes dans les différents milieux biologiques et voies d'élimination [27].

Cannabinoids in different biological matrixes and excretion [27].

Les cannabinoïdes de synthèse

Si l'on ne dispose que de très peu de données chez l'homme sur l'élimination de ce groupe de substances, comme pour le THC, la conjugaison avec l'acide glucuronique sous l'action d'UDP-glucuronosyltransférases est nécessaire pour leur élimination sous forme de dérivés hydrosolubles dans les urines [24]. Cette conjugaison hépatique met en jeu de nombreux isozymes parmi lesquels citons UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, UGT1A10, UGT2B7 [31].

CONSÉQUENCES DE LA PHARMACOCINÉTIQUE

Cannabis

Contrairement à l'alcool éthylique, substance pour laquelle le dosage sanguin reflète bien l'imprégnation tissulaire du fait d'une distribution homogène dans l'organisme, à l'exception des os (le volume de distribution de l'éthanol est voisin de 0,8 L/kg) ; il en va différemment pour le THC qui connaît une répartition très inhomogène. La longue persistance du principe actif dans les graisses a été démontrée. La conséquence majeure de cette pharmacocinétique particulière se traduit par des effets psychoactifs prolongés, des effets ébrieux, des troubles de la vigilance, des perturbations de la concentration pendant une durée de plusieurs heures après arrêt de la consommation. Après inhalation de « joints » dosés à 100, 200 ou 250 µg/kg de masse corporelle, il a été montré sur simulateur de conduite, des effets délétères pendant une durée de deux à sept heures [23]. D'autres travaux ont également mis en évidence que les effets psychiques ressentis après la consommation isolée d'un joint contenant 9 mg de THC persistent pendant une durée de plus de deux heures, alors que dans le même temps, la concentration en THC dans le sang est rapidement très faible, de l'ordre de 1 ng/mL [19]. Si une altération de la capacité à conduire a été observée jusque 24 heures après l'administration de cannabis, les effets persistent généralement au minimum quatre heures après inhalation et au minimum six heures après ingestion en fonction de la quantité de principe actif consommée. Les concentrations maximales de THC mesurées dans le sang précèdent toujours les effets cliniques induits par la drogue. Une telle discordance montre qu'il n'y a pas de relation significative entre les concentrations dans le sang et les effets [32]. Celle-ci a trouvé une explication récente : il reste encore du THC dans le cerveau alors que ce principe actif n'est plus détectable dans le sang [33]. C'est la raison pour laquelle nous proposons, dès 2003, de ramener le seuil minimal de détection imposé par la loi dans le cadre de la sécurité routière de 1 à 0,5 ng/mL pour le THC sanguin [34, 35], correspondant au seuil analytique actuel de quantification.

Cannabinoïdes de synthèse

Les résultats présentés par Chimalakonda et *coll.* [24] montrent que la présence de nombreux dérivés actifs formés au cours du métabolisme des cannabinoïdes de

synthèse conduisent à des propriétés pharmacocinétiques et pharmacologiques totalement différentes de celles du THC, pouvant être à l'origine de manifestations cliniques très variables et dont la toxicité peut être redoutable, puisque des cas mortels sont rapportés. Ceci explique qu'une prise unique d'une de ces drogues soit susceptible d'engager le pronostic vital, ce qui n'a jamais été observé avec le cannabis. De plus, leur toxicité peut être majorée, en particulier chez les sujets présentant une faible expression des cytochromes CYP-450, mais également par les interférences possibles avec le métabolisme des médicaments puisque les CYP-2C9 et CYP-1A2 interviennent respectivement dans le métabolisme de 16 % et de 7 à 10 % d'entre eux.

CANNABINOÏDES ET SÉCURITÉ ROUTIÈRE

Cannabis

Depuis de nombreuses années, les Académies nationales de médecine [36] et de pharmacie [37] ont attiré l'attention des pouvoirs publics sur les méfaits de l'usage des drogues et plus particulièrement du cannabis sur la santé, ainsi que son dangereux impact sur la sécurité routière en raison de son effet désinhibiteur [38] conduisant à des prises de risque ou à des comportements violents [39]. Grâce au progrès analytique et au dosage sanguin du THC, dès 1999, des experts judiciaires français mettaient en évidence le lien entre la présence de cannabis dans le sang de conducteurs automobiles et la fréquence accrue d'accidents corporels graves ou mortels [38]. Quatre années plus tard, 19 experts judiciaires français [41] présentaient une compilation de 3751 dosages sanguins de drogues dans le cadre de l'application de la loi Gayssot instaurant le dosage sanguin des stupéfiants chez tous les conducteurs impliqués dans un accident mortel de la circulation routière. Chez les sujets de moins de 27 ans, 27,2 % des analyses sanguines montraient la présence de THC dans le sang. Ces constatations ont été confirmées et précisées à la faveur de quatre études. La première, française, est une étude « cas versus témoins hors accident » conduite dans le cadre d'un programme national hospitalier de recherche clinique [32] ; la seconde, australienne [42] et la troisième, l'étude SAM française (stupéfiants et accidents mortels) [43], sont deux cohortes « cas responsables versus témoins non responsables ». La quatrième étude, suisse, concerne une expérimentation sur simulateur de conduite automobile après ingestion de THC [44]. Dans la série française portant sur 1800 sujets, 900 conducteurs impliqués dans un accident corporel de la circulation routière (AVP) admis aux urgences hospitalières, appariés à 900 témoins de même sexe et âge admis à ces urgences pour toute autre cause qu'un AVP, il a été constaté chez les sujets de moins de 27 ans, que la présence d'un THC sanguin supérieur à 1 ng/ml multiplie par 2,5 le risque d'accident corporel de la circulation routière [32]. L'étude australienne réalisée chez 3398 conducteurs décédés dans un accident de la circulation routière montre chez les sujets responsables de l'accident, que pour les concentrations sanguines de THC supérieures à 1 ng/ml et 5 ng/ml

multiplie respectivement ce risque par 2,7 et par 6,6, équivalent pour ce dernier chiffre à une alcoolémie de 1,50 g/L [42]. Quant à l'étude SAM, portant sur 10 748 conducteurs impliqués dans un accident mortel (tués, blessés ou indemnes), elle met en évidence un risque voisin de 2 chez les conducteurs âgés de plus de 18 ans responsables d'un accident mortel (odds ratios de 1,8 et de 2,1 pour des concentrations supérieures à 1 ng/mL et à 5 ng/mL) [43]. Dans cette série, le risque d'être responsable d'un accident mortel chez les conducteurs positifs à la fois au cannabis et à l'alcool est multiplié par 14. Il n'y a pas l'addition, mais la multiplication des risques attachés à chacune des drogues considérées séparément (8,5 pour l'alcool et 1,8 pour le cannabis) [43]. Une méta-analyse récente reprenant 9 études sélectionnées confirme, même si les résultats diffèrent un peu selon leur type, que conduire sous l'influence du cannabis multiplie par au moins deux le risque d'accident avec blessures graves ou décès [44]. Les dernières statistiques de l'observatoire national interministériel de la sécurité routière révèlent que si l'alcool est présent dans 31 % des accidents mortels, la présence de stupéfiants est constatée dans 23 % des cas [45].

Quant à la consommation de cannabis et ses conséquences sur la sécurité routière, il s'agit d'une problématique différente de celle de l'alcool pour deux raisons. La première tient au fait que le dosage du THC dans le sang est d'une pratique encore relativement récente, remontant seulement au début des années 2000, ce qui rendait auparavant très difficile l'évaluation de son impact sur la conduite. Quant à la seconde, contrairement à l'alcool dont les effets dans le temps sont superposables à ceux de l'alcoolémie, ceux du cannabis perdurent au-delà de sa présence dans le sang. On sait désormais que malgré l'épuration sanguine rapide des cannabinoïdes actifs, l'action de la drogue persiste du fait de sa séquestration dans les graisses dont le cerveau est richement doté. L'étude suisse sur simulateur de conduite, menée en double aveugle avec placebo sur des volontaires sains, après administration orale contrôlée de cannabis à dose modérée, montre que les épreuves auxquelles sont soumis les conducteurs (questionnaire, observation clinique, performances mesurées sur simulateur de conduite) demeurent perturbées pendant une dizaine d'heures après l'ingestion, bien qu'après ce laps de temps les concentrations sanguines en cannabinoïdes actifs sont pratiquement indétectables [46]. Cette constatation est en faveur d'une séquestration cérébrale des cannabinoïdes qui a été prouvée pour la première fois par une équipe française. En effet, l'analyse du cerveau humain de sujets décédés dans un accident de la circulation routière montre que celui-ci peut encore contenir des quantités importantes de THC alors qu'il a complètement disparu du sang, permettant ainsi d'expliquer pour cette drogue des effets retardés comparés à ceux de l'alcool [33].

Cannabinoïdes de synthèse

Les dérivés de synthèse, tout comme le cannabis, sont susceptibles d'altérer la conduite en raison des effets négatifs sur celle-ci. Rappelons en particulier, une action sédative centrale, une diminution des réflexes, des troubles visuels, une

méséstimation du temps et des distances, des difficultés à maintenir le véhicule sur sa trajectoire.... L'apparition sur le marché de cette nouvelle catégorie de drogue et l'augmentation rapide de sa consommation rendent inéluctables ses effets délétères sur la sécurité routière. Si ces substances sont classées dans la catégorie des stupéfiants depuis 2009 en France [47], la réglementation en matière de sécurité routière ne les a pas encore intégrées, car les examens de dépistage salivaires et urinaires utilisés à l'heure actuelle sont inopérants pour ces drogues. De plus très peu de laboratoires sont en mesure d'effectuer leur analyse. Début 2014, deux publications, l'une par une équipe allemande rapportait 7 cas de conduite sous leur influence [48], l'autre norvégienne montrant une positivité de 2,2 % chez les conducteurs évaluée sur une période de 7 semaines [49].

CONCLUSION

L'amélioration des connaissances, en particulier sur la pharmacocinétique et la pharmacologie du THC, ont largement contribué au changement de « statut » du cannabis. Longtemps considéré, à tort, comme une « drogue douce », ce stupéfiant illicite est désormais reconnu comme une « drogue à cinétique lente ». Il s'agit dans le cadre de notre mission de Santé Publique de promouvoir ce message fort auprès du plus grand nombre, et tout particulièrement des plus jeunes. Nous devons les informer et les éduquer, sans diabolisation sur les risques de la dangereuse banalisation dont cette drogue jouit malheureusement encore trop souvent. Quant aux cannabinoïdes de synthèse dont la puissance des effets, à la différence du cannabis, est prouvée par des cas d'intoxications aiguës pouvant être mortelles après une prise unique, ils doivent faire l'objet d'un meilleur encadrement réglementaire et d'une alerte toute particulière.

RÉFÉRENCES

- [1] Mura P, Brunet B, Dujourdy L, Paetzold C, Bertrand G, Sera B, et al. Cannabis d'hier et cannabis d'aujourd'hui. Augmentation des teneurs en THC de 1993 à 2004 en France. *Ann Toxicol Anal.* 2006;18:3-6.
- [2] Drogues et addictions, données essentielles 2013. Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (OFDT). 30 mai 2013, mise à jour 14 juin 2013. 401 pages.
- [3] Rosenbaum CD, Carreiro SP, Babu KM. Here today, gone tomorrow...and back again? A review of herbal marijuana alternatives (K2, spice), synthetic cathinones (bath salts), kratom, salvia divinorum, methoxetamine, and piperazines. *J Med Toxicol.* 2012;8:15-32.
- [4] Rapport européen sur les drogues. Tendances et évolutions. Observatoire européen des drogues et des toxicomanies, 2013. 28 mai 2013.
- [5] Huestis M. Pharmacokinetics of THC in inhaled and oral preparations. In: Nahas GG, Sutin KM, Harvey D, Agurell S. eds. *Marihuana and Medicine.* Totowa, New Jersey: Humana Press. 1999:105-16.

- [6] Agurel S, Halldin M, Lindgren JE, Ohlsson A, Widman M, Gillespi H, et al. Pharmacokinetics and metabolism of 1-tétrahydrocannabinol and others cannabinoids with emphasis on man. *Pharmacol Rev.* 1986;38:21-43.
- [7] Lindgren JE, Ohlsson A, Agurell S, Hollister L, Gillespie H. Clinical effects and plasma levels of delta 9-tétrahydrocannabinol (delta 9-THC) in heavy and light users of cannabis. *Psychopharmacology.* 1981;74:208-12.
- [8] Azorloza JL, Heishman SJ, Stizer ML, Mahaffey JM. Marijuana smoking: Effect of varying delta 9-tetrahydrocannabinol content and number of puff. *J Pharmacol Esp Ther.* 1992; 261:114-22.
- [9] Huestis MA, Sampson AH, Holicky BJ, Henningfield JE, Cone EJ. Characterization of the absorption phase of marijuana smoking. *Clin Pharmacol Ther.* 1992;52:31-41.
- [10] Wall ME, Sadler BM, Brine D, Taylor H, Perez-Reyes M. Metabolism, disposition, and kinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol in men and women. *Clin Pharmacol Ther.* 1983;34:352-63.
- [11] Valjent E, Mitchell JM, Besson MJ, Caboche J, Maldonado R. Behavioural and biochemical evidence for interactions between delta 9-tetrahydrocannabinol and nicotine. *Br J Pharmacol.* 2002;135:564-78.
- [12] Ménétrey A, Augsburger M, Favrat B, Pin MA, Rothuizen LE, Appenzeller M, et al. Assessment of driving capability through the use of clinical and psychomotor test in relation to blood cannabinoids levels following oral administration of 20 mg dronabinol or of a cannabis decoction made with twenty or 60 mg delta 9-THC. *J Anal Toxicol.* 2005;29:327-38.
- [13] Law B, Mason PA, Moffat AC, et al. Forensic aspects of the metabolism and excretion of cannabinoids following oral ingestion of cannabis resin. *J Pharm Pharmacol* 1984;36:289-94.
- [14] Giroud C, Menetrey A, Augsburger M, Buclin T, Sanchez-Mazas P, Mangin P, et al. Delta(9)—THC, 11-OH-Delta (9)—THC and Delta (9)-THCCOOH plasma or serum to whole blood concentrations distribution ratios in blood samples taken from living and dead people. *Forensic Sci Int.* 2001;123:159-64.
- [15] Hunt CA, Jones RT. Tolerance and disposition of tetrahydrocannabinol in man. *J Pharmacol Exp Ther.* 1980;215:35-44.
- [16] Kelly P, Jones RT. Metabolism of tetrahydrocannabinol in frequent and infrequent marijuana users. *J Anal Toxicol.* 1992;16:228-35.
- [17] Huestis MA, Henningfield JE, Cone EJ. Blood cannabinoids. I. Absorption of THC and formation of 11-OH-THC and THCCOOH during and after smoking marijuana. *J Anal Toxicol.* 1992;16:276-82.
- [18] Nahas GG. The pharmacokinetics of THC in fat and brain: resulting functional response to marihuana smoking. *Lum Psychopharmacol.* 2001;16:247-55.
- [19] Harvey DJ, Leuschner JT, Paton WD. Gas chromatographic and mass spectrometric studies on the metabolism and pharmacokinetics of delta 1-tetrahydrocannabinol in the rabbit. *J Chromatogr.* 1982;239:243-50.
- [20] Harvey DJ, Brown NK. Comparative *in vitro* metabolism of the cannabinoids. *Pharmacol Biochem Behav.* 1991;40:533-40.
- [21] Agurell S, Halldin M, Lindgren JE, Ohlsson A, Widman M, Gillespie H, et al. Pharmacokinetics and metabolism of delta 1-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man. *Pharmacol Rev.* 1986;38:21-43.
- [22] Harvey DJ. Absorption, distribution and biotransformation of the cannabinoids. In : Nahas GG, Sutin KM, Harvzy D, Agurell S, eds. *Marihuana and Medicine.* Totowa, New Jersey: Humana Press. 1999:91-103.
- [23] Barnett G, Licko V, Thompson T. Behavioral pharmacokinetics of marijuana. *Psychopharmacology.* 1985;85:51-6.

- [24] Chimalkonda KC, Seely KA, Bratton SM, Brents LK, Cindy L, Morgan CL, et al. Cytochrome P450-Mediated Oxidative Metabolism of Abused Synthetic Cannabinoids Found in K2/Spice: Identification of Novel Cannabinoid Receptor Ligands. *Drug Metabolism and Disposition*. 2012;40:2174-84.
- [25] Jin MJ, Lee J, In MK, Yoo HH. Characterization of *in vitro* metabolites of CP 47,497 a synthetic cannabinoid, in human liver microsomes by LC-MS/MS. *J Forensic Sci*. 2013;58:195-9.
- [26] Wohlfarth A, Scheidweiler KB, Chen X, Liu HF, Huestis MA. Qualitative confirmation of 9 synthetic cannabinoids and 20 metabolites in human urine using LC-MS/MS and library search. *Anal Chem*. 2013;85:3730-8.
- [27] Goullé JP, Saussereau E, Lacroix C. Pharmacocinétique du delta-9-tétrahydrocannabinol. *Ann Pharm Fr*. 2008;66:232-44.
- [28] Schwartz RH, Hayden GF, Riddile M. Laboratory detection of marijuana use: experience with a photometric immunoassay to measure urinary cannabinoids. *Am J Dis Child*. 1985; 139:1093-6.
- [29] Huestis MA, Cone EJ. Urinary excretion half-life of 11-nor-9-carboxy- Δ 9-tetrahydrocannabinol in humans. *Ter Drug Monit*. 1998;20:570-6.
- [30] Manno JE, Manno BR, Kemp PM, et al. Temporal indication of marijuana use can be estimated from plasma and urine concentrations of 9-tetrahydrocannabinol, 11-hydroxy- Δ 9-tetrahydrocannabinol, and 11-nor- Δ 9-tetrahydrocannabinol-9-carboxylic acid. *J Anal Toxicol*. 2001;25:538-49.
- [31] Chimalakonda KC, Bratton SM, Le VH, Yiew KH, Dineva A, Moran CL, et al. Conjugation of synthetic cannabinoids JWH-018 and JWH-073, metabolites by human UDP-glucuronosyltransferases. *Drug Metab Dispos*. 2011;39:1967-76.
- [32] Mura P, Kintz P, Ludes B, Gaulier JM, Marquet P, Martin-Dupont S, et al. Comparison of the prevalence of alcohol, cannabis and other drugs between 900 injured drivers and 900 control subject : results of a French collaborative study. *Forensic Sci Int*. 2003;133:79-85.
- [33] Mura P, Kintz P, Dumestre V, Raul S, Hauet T. THC can be detected in brain while absent in blood. *J Anal Toxicol*. 2005;29:692-3.
- [34] Deveaux M, Goullé JP, Lhermitte M. Dosage des stupéfiants dans le sang des conducteurs impliqués dans un accident de la circulation : interprétation de résultats, définition de seuils. *Ann Toxicol Anal*. 2003;15:98-107.
- [35] Goullé JP, Lacroix C. Mise en évidence des cannabinoïdes : quel milieu biologique ? *Ann Pharm Fr*. 2006;64:192-96.
- [36] Académie Nationale de Médecine. Communiqués des 19 juin 2001, 19 février 2002, 27 mai 2003, 2 mars 2004.
- [37] Académie Nationale de Pharmacie. Communiqué du 5 novembre 2003.
- [38] Friedman AS, Terras A, Glassman K. The differential disinhibition effect of marijuana on violent behavior: a comparison of this effect on a conventional, non-delinquent group versus a delinquent or deviant group. *J Addict Dis*. 2003;22:63-78.
- [39] Niveau G, Dang C. Cannabis and violent crime. *Med Sci Law*. 2003;43:115-21.
- [40] Recherche de stupéfiants dans le sang de conducteurs automobiles : résultats d'une compilation française d'expertises toxicologiques. Pépin G, Mura P, Kintz P, Dumestre-Toulet V, Ghysel MH, Goullé JP et al. *Toxicorama*. 1999;11:12-16.
- [41] Pépin G, Duffort G, Rommel N, Kintz P, Dumestre-Toulet V, Kergueris MF et al. Compilation de 3751 dosages sanguins de stupéfiants obtenus par 19 experts, dans le cadre de l'application de la loi Gayssot. *Annales de Toxicologie Analytique*. 2003;15:108-116.

- [42] Drummer OH, Gerostamoulos J, Batziris H, Chu M, Caplehorn J, Robertson MD, et al. The involvement of drugs in drivers of motor vehicles killed in Australian road traffic crashes. *Accid Anal Prev.* 2004;36:239-48.
- [43] Laumon B, Gadegbeku B, Martin JL, Biecheler MB, the SAM Group. Cannabis intoxication and fatal road crashes in France : population based case-control study. *BMJ.* 2015; doi:10.1136/bmj.38648.617986.1F.
- [44] Asbridge M, Hayden JA, Cartwright JL. Acute cannabis consumption and motor vehicle collision risk: systematic review of observational studies and meta-analysis. *BMJ.* 2012;344:e536.
- [45] L'accidentalité routière en 2012. Bilan sommaire. Observatoire National Interministériel de la sécurité Routière. 20 janvier 2014.
- [46] Ménétrey A. Thèse de Doctorat ès sciences de la vie : Cannabis et conduite automobile, Lausanne, 15 octobre 2004.
- [47] Arrêté du 24 février 2009 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants. *Journal officiel* N° 0049 du 27 février 2009, 3494.
- [48] Musshoff F, Madea B, Kernbach-Wighton G, Bicker W, Kneisel S, Hutter M, et al. Driving under the influence of synthetic cannabinoids (" Spice "): a case series. *Int J Legal Med.* 2014; 128:59-64.
- [49] Tuv SS, Krabseth H, Karinen R, Olsen KM, Øiestad EL, Vindenes V. Prevalence of synthetic cannabinoids in blood samples from Norwegian drivers suspected of impaired driving during a seven weeks period. *Accid Anal Prev.* 2014;62:26-31.

DISCUSSION

M. Jacques-Louis BINET

Vous avez dit que cette drogue pouvait être obtenue par internet ? Est-ce vrai ?

Oui, elle est on ne peut plus facile à se procurer à partir des 693 sites internet répertoriés auprès desquels il est possible de commander directement. Le client est ensuite livré à son domicile par la poste.

M. Roger HENRION

Les cannabinoïdes de synthèse sont-ils consommés dans les mêmes milieux que le joint ou le pétard ? Se répandent-ils dans les milieux scolaires et universitaires ?

Ils sont effectivement consommés dans les mêmes lieux que le cannabis. Ils se répandent dans tous les milieux et l'on estimait en 2012 que le taux d'usage chez les jeunes était d'environ 10 % aux USA et de 9 % en Allemagne.

M. Yvan TOUITOU

Existe-t-il un antidote en cas d'intoxications aiguës aux cannabinoïdes de synthèse ? À défaut quel peut être le traitement ?

Il n'existe pas d'antidote, le traitement est purement symptomatique.

M. Pierre GODEAU

Le THC et les cannabinoïdes se concentrent-ils dans le tissu graisseux sous-cutané comme dans le tissu cérébral ? Si oui ne peut-on pas envisager un prélèvement de tissus graisseux en cas d'accident grave puisque les autres techniques de dépistage sont inefficaces ?

Effectivement, le THC tout comme les cannabinoïdes de synthèse se concentrent dans le tissu graisseux, mais il est difficile d'envisager un tel prélèvement en cas d'accident.

M. Claude JAFFIOL

Quelle est la proportion de sujets consommateurs mixtes (alcool-cannabis) ?

Quels sont les effets métaboliques des dérivés du cannabis au sein du tissu adipeux et hépatique ?

Dans le PHRC national auquel nous avons participé avec 5 CHU en 2002, environ 30 % des sujets pour lesquels il était trouvé du cannabis dans le sang avaient également de l'alcool.

En ce qui concerne les effets métaboliques du cannabis au sein du tissu adipeux et hépatique, il n'a pas été constaté d'impact notable, mais ce n'est pas la préoccupation principale pour ces dérivés.

M. Daniel COUTURIER

Au-delà du cannabis et des cannabinoïdes on insiste sur le développement de l'usage des différents végétaux hallucinogènes. Quelle est la parenté de mécanisme d'action ? Faut-il redouter leur diffusion ?

Il existe un grand nombre de végétaux susceptibles d'exercer des effets hallucinogènes dont les mécanismes d'action sont assez proches. Il convient bien sûr de redouter leur diffusion à l'instar de ce qui est constaté pour les cannabinoïdes de synthèse.

M. Jacques HUREAU

Où se situe la responsabilité médicale lors de la prescription d'un produit pharmaceutique à base de cannabinoïdes ?

Le Sativex® qui contient du THC a obtenu son AMM, cette spécialité est donc soumise aux mêmes règles que les autres médicaments stupéfiants.

