

Présentation des cannabinoïdes de synthèse : approche pharmaco-toxicologique

Auteurs

Amélie Daveluy

- ▶ Pharmacien
- ▶ Responsable du Centre d'addictovigilance, Bordeaux et DOM, CHU de Bordeaux
- ▶ Université de Bordeaux, INSERM U1219, BPH

Alexandre Peyré

- ▶ Psychologue au Centre d'addictovigilance, Bordeaux et DOM, CHU de Bordeaux

Ruben Goncalves

- ▶ Pharmacien assistant hospitalo-universitaire
- ▶ Université de Bordeaux, INSERM U1219, BPH
- ▶ CHU de Bordeaux, Laboratoire de Pharmacologie et Toxicologie

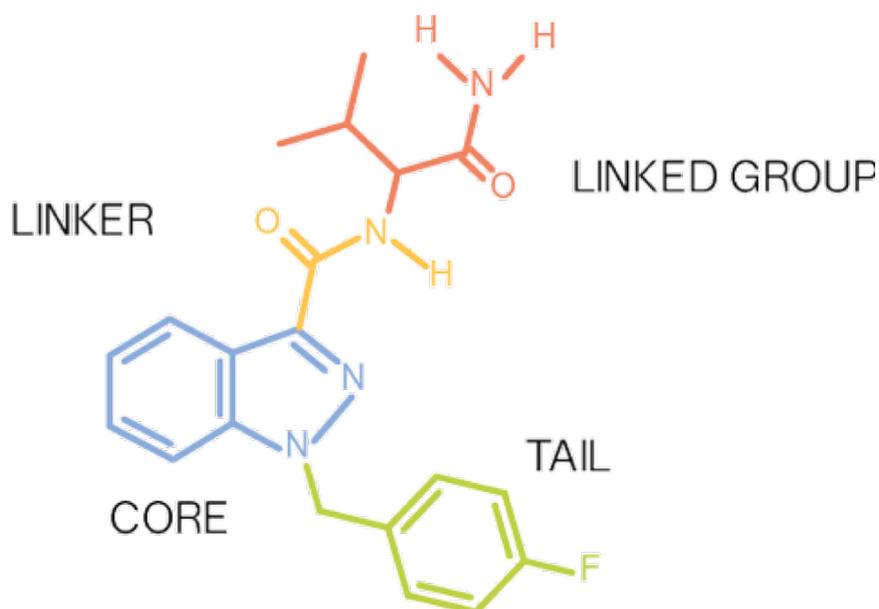
Contexte

Les cannabinoïdes de synthèse (CS), principalement fabriqués en Chine, représentent le plus grand groupe de substances actuellement suivies par le système d'alerte précoce de l'Union Européenne (UE). Depuis 2008, 224 nouveaux CS ont été détectés en Europe dont 15 ont été identifiés pour la première fois en 2021 [1].

Classification des CS

Le nom des plus anciens CS commence par les initiales du chimiste les ayant synthétisés pour la première fois, suivies par un numéro (ex. **JWH** pour **John W. Huffman**, JW-018). D'autres, les plus récents, peuvent avoir des noms issus de leur nom chimique (APINACA pour N-(1-Adamantyl)-1- Pentyl-1H-INDazole-3- CARboxamide, également appelé AKB48).

Les CS ont exceptionnellement une structure chimique apparentée à celle du Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC, principale molécule active du cannabis). La plupart proviennent de classes chimiques variées et différentes. Toutefois, des similarités structurales sont observées avec d'une part, une queue (tail) reliée à un noyau (structure principale, core) composé d'un cycle insaturé incorporant au moins un atome d'azote (pyrrole), fusionné avec un autre cycle aromatique à 6 carbones. D'autre part, ils sont formés d'un groupe lié (linked group) ; le noyau et le groupé lié étant reliés entre eux par une chaîne alkyl linéaire (section de liaison, linker) (cf. Figure). A noter que tous les CS n'ont pas cette structure schématique.



Structure des cannabinoïdes de synthèse [2]

Plusieurs classes chimiques se distinguent. On dénombre 7 groupes structuraux principaux : naphthoylindoles (ex. JWH-018), naphthylméthylindoles, naphthoylpyrrole, naphthylméthylindènes, phénylacétylindoles (ex. JWH-250), cyclohexylphénols (ex. CP 47,497), cannabinoïdes classiques (ex HU-210). Les CS dits de « 3ème génération » appartiennent le plus souvent à de nouveaux composés dérivés du noyau (ex. indole, indazole, benzimidazole, etc.), avec des substitués variés, reliés entre eux par des groupements chimiques de type carboxylate ou carboxamide (séries des CHMINACA, FUBINACA,...).

Législation des CS

Actuellement, la liste des substances contrôlées de l'annexe I de la CSA¹ (Controlled Substances Act) comprend 221 substances, dont 43 sont des CS (United States Drug Enforcement Administration (DEA), Substances contrôlées - Ordre alphabétique, 2019).

En France, grâce aux travaux du réseau des centres d'addictovigilance et de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), certains CS ont été inscrits sur la liste des stupéfiants dès 2009 (JWH-018, HU-210, CP 47,497 et analogues C6, C8, et C9). Puis en 2013, un classement dit « générique » de 7 classes chimiques de CS a été décidé par arrêté du 27 mai 2015. Cet arrêté a été élargi à d'autres classes chimiques, dont les CS dits de 3ème génération par arrêté du 31 mars 2017.

Malgré les efforts législatifs déployés contre le problème des nouveaux produits de synthèse (NPS), de nouveaux CS continuent d'apparaître sur le marché des drogues. Entre 2016 et 2020, le nombre de nouveaux CS apparaissant sur le marché est resté stable, autour de 10 par an, alors qu'il était en moyenne de 27 par an entre 2011 et 2015. Une nouvelle augmentation du nombre de nouveaux CS a été enregistrée à partir de 2021, avec 15 substances signalées [1].

Expertise

Pharmacologie

Les CS sont le plus souvent retrouvés sous forme d'herbe ou de poudre pour être fumés mais on les retrouve également dans des e-liquides pour cigarette électronique.

► Pharmacocinétique²

Les données sur la pharmacocinétique des CS sont peu nombreuses et/ou très spécifiques à chaque molécule. Les CS ont une bonne biodisponibilité par voie orale et inhalée. La voie inhalée est la principale voie d'administration permettant d'atteindre en quelques minutes le pic de concentration sanguine [3]. En cas de consommation par voie orale, l'absorption ainsi que le début de l'action peuvent être retardés par la prise de nourriture, la digestion et l'effet de premier passage hépatique³. Les volumes de distribution⁴ sont souvent élevés pour ces composés lipophiles. En cas de consommation chronique, une accumulation dans les graisses est très souvent observée et peut entraîner des relargages tardifs. Peu de données sont disponibles mais il est important de penser à une intoxication devant des signes cliniques apparaissant à distance de la consommation. Les CS sont principalement et fortement métabolisés par voie hépatique. La voie d'élimination majoritaire est la voie urinaire sous forme de métabolites.

► Pharmacodynamie⁵

Les CS sont des molécules développées depuis les années 70 à des fins de recherche fondamentale. Ces substances n'ont pas une structure similaire à celle du THC, principale substance responsable des effets centraux du cannabis, mais sont des agonistes complets des récepteurs cannabinoïdes, CB1 surtout et CB2, avec une affinité plus importante que le THC, agoniste partiel des récepteurs cannabinoïdes.

¹ Le Controlled Substances Act (CSA ; loi sur les substances contrôlées) est une loi fédérale américaine qui classe les drogues récréatives illicites en cinq catégories et réglemente ou prohibe leur production, importation, distribution, ou possession

² Action de l'organisme sur un médicament ; se réfère au devenir du médicament, depuis son entrée jusqu'à sa sortie de l'organisme

³ Correspond à la transformation du médicament lors de son premier passage par le foie, avant d'avoir atteint la circulation systémique, lors d'une administration par voie orale. Cet effet de premier passage contribue à la réduction de la biodisponibilité

⁴ Le volume de distribution renseigne sur la capacité de distribution d'un produit dans l'organisme. Certains produits se fixent préférentiellement dans les graisses (lipophiles), d'autres restent dans le liquide extra-cellulaire, alors que d'autres sont fortement liés à des tissus spécifiques.

⁵ Action exercée par un produit sur l'organisme humain

De plus certains CS présentent une puissance significativement supérieure à celle du THC. Elle peut être deux fois supérieure (ex. le CP- 47) voire 200 fois supérieure (pour le HU-210). Ainsi les doses « usuelles » peuvent être très faibles et les risques de toxicité beaucoup plus importants et souvent imprévisibles. Selon le CS, la durée des effets est plus ou moins longue que celle du THC. Ainsi indépendamment de l'affinité au récepteur CBI, certains cannabinoïdes peuvent avoir une demi-vie longue et provoquer un effet psychoactif prolongé très différent du cannabis.

Les effets sont très variables selon les individus mais aussi selon le CS. Les effets débutent entre 20 et 60 minutes après la prise et peuvent persister plusieurs heures. Les effets recherchés sont les mêmes que ceux recherchés avec le cannabis : ivresse, relaxation, bien-être, euphorie, modification de l'état de conscience, hallucinations, mais ils peuvent être plus intenses et plus longs qu'avec le THC.

Les effets aigus comprennent des effets neuropsychiatriques, des nausées/vomissements (syndrome d'hyperhémèse cannabinoïde⁶), des effets cardio-vasculaires, des troubles de l'usage de substances.

Des cas de décès ont été rapportés, en particulier par arrêt cardio-respiratoire.

Ces effets sont détaillés dans l'article 3 - "Clinique de l'usage et intoxication aiguë aux cannabinoïdes de synthèse", p.52 et 4 - "Cannabinoïdes de synthèse : conséquences et prise en charge en psychiatrie", p.61

Aspects analytiques : importance de l'identification biologique

L'identification des CS dans les matrices biologiques (sang, urine) est essentielle pour documenter la consommation réelle dans des contextes hospitaliers et médico-légaux. Cette identification est le seul moyen fiable de pouvoir relier avec certitude un usage à la toxicité des CS (en particulier si la substance consommée n'a pu être récupérée pour analyse). Dans ce contexte, les laboratoires de toxicologie doivent mettre en œuvre des méthodes analytiques fiables capables d'identifier les CS dans les échantillons biologiques.

L'identification des CS pose 2 problèmes majeurs. Premièrement, les doses consommées étant faibles en raison de la forte puissance, les concentrations sanguines retrouvées sont souvent très faibles et par conséquent difficilement détectables. Par ailleurs, les fenêtres de détection dans le sang en cas de prise aiguë sont courtes [4].

Deuxièmement, les meilleurs marqueurs de consommation sont les métabolites urinaires et non la molécule mère qui est généralement très fortement métabolisée. L'urine est donc une matrice de choix afin d'augmenter la fenêtre de détection des CS. Un prélèvement précoce permet également une meilleure identification.

Si les références bibliographiques ne sont pas nombreuses sur le sujet, il est possible de considérer que la molécule mère est présente dans le sang environ 24 heures et que les métabolites sont identifiables dans les urines pendant 48 à 72 heures.

► **Techniques immunochimiques**

Ces substances ne sont pas détectables par un dépistage urinaire classique par immunochimie à cause de leurs variabilités structurales. Ainsi une discordance entre un tableau clinique évoquant la prise de CS et un dépistage urinaire négatif ou positif uniquement au THC n'exclut pas la présence associée d'un CS.

► **Techniques de spectrométrie de masse**

Les standards de référence des CS et de leurs métabolites n'étant pas toujours commercialisés ou très coûteux pour les laboratoires, il apparaît indispensable d'utiliser des techniques analytiques spécifiques pouvant être en mesure d'identifier des molécules inconnues avec une grande spécificité. Dans ce contexte, il est recommandé aux laboratoires de biologie des établissements de santé de conserver les échantillons du produit en cause et/ou les prélèvements biologiques à disposition et de contacter le Centre d'Addictovigilance afin de réévaluer la

⁶Syndrome décrit pour la première fois en 2004 ; se caractérise par des nausées et des vomissements récurrents accompagnés de douleurs abdominales intenses. Ils surviennent chez des consommateurs chroniques de cannabis ou de CS. Ce qui est caractéristique est d'une part que la symptomatologie est améliorée par les bains et les douches chaudes et d'autre part que les symptômes disparaissent à l'arrêt de la consommation (d'où l'importance de bien interroger les patients sur une éventuelle consommation chronique de cannabis devant cette symptomatologie afin de ne pas demander des examens complémentaires inutiles). « Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse » <https://addictovigilance.fr/programmes-dobservation/oppidum/>

situation et, le cas échéant, d'envisager une analyse toxicologique spécialisée plus spécifique par spectrométrie de masse haute résolution [5]. Cette analyse nécessite une étape de préparation de l'échantillon (extraction), une étape d'analyse à proprement parler (environ 24h) et enfin une étape de retraitement des résultats. Les données générées par le système haute résolution étant nombreuses et complexes, cette dernière étape peut parfois nécessiter plusieurs jours selon les cas. Il est d'ailleurs primordial de transmettre au laboratoire les informations liées au contexte afin de faciliter l'interprétation. Pour ces analyses, un partenariat entre le laboratoire CHU de Saint-Denis de La Réunion et le laboratoire de pharmaco-toxicologie du CHU de Bordeaux est existant.

Situation en France, données d'addictovigilance

Pendant longtemps, la consommation des CS en France semblait peu importante. Cependant, leur consommation a pris une ampleur considérable autour de 2015 dans l'océan Indien, avec le phénomène de la chimique, mais également en métropole.

► Océan Indien

La chimique est l'appellation donnée à Mayotte et à La Réunion aux CS (également désignée sous le nom de chamane à La Réunion), fumés dans des cigarettes artisanales. La consommation de chimique peut être à l'origine de troubles potentiellement sévères entraînant parfois l'hospitalisation, en particulier chez une population jeune voire très jeune. Les premiers cas ont été observés à Mayotte (le centre d'addictovigilance de Bordeaux et DOM a été alerté dès 2015) [6], et il y a eu progressivement une diffusion à La Réunion (premiers cas signalés au centre d'addictovigilance de Bordeaux et DOM en 2017).

Entre 2018 et 2021, 68 signalements en provenance de La Réunion ont été faits au centre d'addictovigilance de Bordeaux. Il s'agit de 10 femmes et 57 hommes (sexe inconnu dans un cas), dont l'âge moyen est de 30 ans, l'âge médian de 26 ans, les extrêmes allant de 1 an à 77 ans. Parmi eux, 10 mineurs, dont une petite fille de 1 an ayant ingéré un mégot de chimique laissé à sa portée.

Grâce au partenariat avec le laboratoire de pharmacologie-toxicologie du CHU de Bordeaux, il a pu être identifié au moins 8 CS différents chez 28 patients. Les 2 derniers CS qui ont été identifiés par le laboratoire étaient classés comme stupéfiants, dont le MDMB-4en-PINACA, qui a également largement diffusé en métropole, mais aussi en Europe.

L'enquête d'addictovigilance OPPIDUM⁷, réalisée par le centre d'addictovigilance de Bordeaux et DOM chaque mois d'octobre auprès des structures de prise en charge en addictologie retrouve en octobre 2018 un cas de prise de chamane (prise occasionnelle, par voie fumée, obtenu par deal ou don, sans souffrance à l'arrêt, pour une «substitution du cannabis qui n'a plus le même effet»).

Plusieurs alertes ont été remontées à l'ARS océan Indien, puis Mayotte et La Réunion, ainsi qu'une note réalisée en 2020 par le centre d'addictovigilance de Bordeaux et DOM.

► Métropole

Quelques cas de consommation de chimique ou phénomène s'y approchant ont été signalés entre 2018 et 2020, mais dans une beaucoup moins grande ampleur que ce qui est observé dans l'océan Indien :

- cas d'un patient mahorais, consommateur de chimique à Mayotte, venu en Gironde et hospitalisé en psychiatrie pour trouble psychotique (pas d'analyse toxicologique) ;
- cas médiatisés à Roanne dans la région Auvergne Rhône Alpes : 6 cas d'intoxication par des cigarettes «trafiquées» avec prise en charge hospitalière dans 4 cas (malaise, somnolence, suivi d'une phase d'agitation voire agressivité). Le centre d'addictovigilance de Bordeaux et DOM a été contacté par un urgentiste mahorais pour alerter sur la possibilité que ce soit de la chimique, une communauté mahoraise étant présente dans la région⁸,
- cas d'un échantillon de chimique, en provenance de Nouvelle-Aquitaine, prélevé au sein d'une communauté comorienne et analysé dans le cadre du dispositif SINTES : le CS 4F-MDMB-BINACA a été retrouvé.

⁷« Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse » <https://addictovigilance.fr/programmes-dobservation/oppidum/>

⁸<https://www.leparisien.fr/faits-divers/cigarettes-trafiquées-a-l-herbe-chamanique-trois-interpellations-a-roanne-07-08-2019-8130225.php>



Depuis 2013, le réseau français d'addictovigilance a signalé la présence de CS sous forme d'e-liquides vendus sur Internet, notamment dans le nord de la France, bien que cette pratique semble s'être répandue sur l'ensemble du territoire, sous les noms « commerciaux » de « buddha-blues », « C-liquid » ou plus récemment sous le nom de « PTC » (« Pête ton crâne ») [7]. En particulier, en 2018/2019, des effets neurologiques et psychiatriques mais aussi digestifs et cardiovasculaires ont été rapportés chez des adolescents et jeunes adultes après avoir fumé des e-liquides censés contenir du CBD ; dans 5 cas, l'analyse de l'e-liquide avait révélé la présence de quatre CS différents : 5F-MDMB-PINACA, 5F-CUMYL-PINACA, XLR-11, 5F-MDMB-PICA [8].

Depuis octobre 2020, plusieurs alertes sur la présence de CS dans des échantillons de cannabis ont été émises en France : plusieurs centres d'addictovigilance (dont celui de Bordeaux et DOM) ont été alertés par la circulation d'herbe vendue comme du cannabis contenant, en plus du THC, un cannabinoïde de synthèse, identifié par la suite comme le MDMB-4en-PINACA. Des consommateurs réguliers et non réguliers de cannabis ont décrit des tableaux cliniques tout à fait inhabituels pour le THC après la consommation de ce produit, suggérant la présence de produits plus puissants (fièvre, vertiges, tremblements, sueurs, nausées et vomissements, hypotension et tachycardie, troubles psychiatriques, sensation de mort imminente) [9].

Conclusion

► Messages clés

- Augmentation du nombre de nouveaux CS identifiés en 2021 en Europe.
- Affinité plus importante pour les récepteurs CB1 et CB2 et demi-vie plus ou moins longue que le THC : entraînent des signes cliniques plus intenses et plus ou moins prolongés par rapport à ceux entraînés par la consommation de THC.
- Les fenêtres de détection des molécules-mères dans le sang, et des métabolites dans les urines sont courtes : il est important que les prélèvements soient suffisamment précoces après la consommation
- Il est important de confirmer que les signes cliniques observés sont en lien avec la toxicité de CS consommés : les prélèvements biologiques peuvent être analysés au laboratoire de pharmaco-toxicologie du CHU de Bordeaux et les produits localement à La Réunion.
- Le signalement au centre d'addictovigilance de Bordeaux et des DOM permet de suivre l'évolution des complications sanitaires liée à la consommation des substances psychoactives, dont les CS, d'un point de vue national et régional, en complément des enquêtes pharmaco-épidémiologiques d'addictovigilance (Oppidum, Drames, etc.) ou d'autres données présentées dans l'article 2 - "Epidémiologie des usages", p.31.

► Perspectives

La recherche de CS dans les prélèvements biologiques et le signalement systématiques au centre d'addictovigilance de Bordeaux et des DOM (déclaration obligatoire) permettraient une meilleure connaissance de la situation et de générer des alertes.

Un renforcement de l'addictovigilance aussi bien au niveau local, dans les régions, pour aider au signalement, qu'au niveau du centre d'addictovigilance pour centraliser est indispensable, les financements actuels dédiés au centre d'addictovigilance de Bordeaux n'étant pas suffisants pour assurer les missions du centre.

► Vigilances

La notification des signalements est importante pour être vigilants et réactifs à tout nouveau signal.

⁹Dispositif SINTES : Système d'identification national des toxiques et substances ; <https://www.ofdt.fr/enquetes-et-dispositifs/sintes/>

► **Recommandations**

- Formation et sensibilisation des urgentistes et des cliniciens au recueil de produits et prélèvements biologiques pour des analyses.
- Formation et sensibilisation de tous les professionnels au signalement en addictovigilance.
- Développement des capacités d'analyse localement à La Réunion : techniques d'analyse et capacités d'analyse et d'interprétation des biologistes de La Réunion avec déclaration associée au centre d'addictovigilance de Bordeaux et des DOM.

En 2023, SAOME a organisé une rencontre interprofessionnelle à destination des professionnels de premier recours (des domaines médical, médico-social, social) et un échange avec les professionnels exerçant en addictologie sur le thème de l'addictovigilance.

Signaler en addictovigilance

L'expertise d'addictovigilance repose majoritairement sur les signalements réalisés par les professionnels au contact des consommateurs. Nous tenons à remercier l'ensemble des acteurs qui participent à cette veille sanitaire.

Si vous avez connaissance d'une nouvelle substance et/ou d'un effet somatique et/ou psychiatrique grave ou inattendu, n'hésitez pas à transmettre les éléments anonymisés à votre centre d'addictovigilance, directement ou par le portail de signalement (cf. ci-dessous). En cas d'effet grave, des analyses toxicologiques peuvent aussi être réalisées en lien avec le laboratoire du CHU de Bordeaux.

Le Centre d'Addictovigilance est disponible pour toute question sur une substance psycho-active (médicament ou non), ses effets, le détournement de la voie d'administration, etc. sur simple demande par mail ou téléphone. Un bulletin d'information des centres d'addictovigilance est publié régulièrement sur divers points d'actualités.

Pour signaler un cas d'addictovigilance

Portail : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>

ou directement, via **ceip.addictovigilance@u-bordeaux.fr** / **05 57 57 15 61**

Pour poser une question

et/ou pour recevoir le bulletin d'information des centres d'addictovigilance

ceip.addictovigilance@u-bordeaux.fr / **05 57 57 15 61**

Bibliographie

1. EMCDDA. New psychoactive substances: 25 years of early warning and response in Europe. 2022 https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/14637/20222218_PDF_TD0522113ENN_002.pdf
2. EMCDDA. Les cannabinoïdes de synthèse en Europe. 2017 https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2753/POD_Synthetic%20cannabinoids_0.pdf
3. Castaneto MS, Gorelick DA, Desrosiers NA, Hartman RL, Pirard S, Huestis MA. Synthetic cannabinoids: epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. *Drug Alcohol Depend* 2014; 144: 12-41 10.1016/j.drugalcdep.2014.08.005
4. Teske J, Weller JP, Fieguth A, Rothamel T, Schulz Y, Troger HD. Sensitive and rapid quantification of the cannabinoid receptor agonist naphthalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl)methanone (JWH-018) in human serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2010; 878: 2659-63 10.1016/j.jchromb.2010.03.016
5. Goncalves R, Pelletier R, Couette A, Gicquel T, Le Daré B. Suitability of high-resolution mass spectrometry in analytical toxicology: Focus on drugs of abuse. *Toxicologie Analytique & Clinique* 2021:
6. Daveluy A, Haramburu F. [Psychoactive substances use in Reunion Island and Mayotte, French departments in Indian Ocean]. *Therapie* 2018; 73: 419-27 10.1016/j.j.therap.2018.01.007
7. Batisse A, Le Boisselier R, Tournebize J, Chaouachi L, Djeddar S. Consommation de substances psychoactives illicites par vapotage : les données d'addictovigilance. *Therapies* 2021; 76: 168
8. Tournebize J, Gibaja V, Grossenbacher F, Plenier Y, Medhioub Y, Batisse A, et al. Le mésusage de la cigarette électronique : une centaine de jeunes hospitalisés après avoir vapoté dans le nord-est de la France. *Therapies* 2021; 76: 161
9. Goncalves R, Labadie M, Chouraqui S, Peyre A, Castaing N, Daveluy A, et al. Involuntary MDMB-4en-PINACA intoxications following cannabis consumption: clinical and analytical findings. *Clin Toxicol (Phila)* 2021: 1-6 10.1080/15563650.2021.1994144