

BIO MED 2024

LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

JEUDI 23 &
VENDREDI 24
MAI 2024

Cannabinoïdes synthétiques et semi-synthétiques : Mise au point

Amine LARABI

PharmD, PhD. MCU-PH Pharmacologie-Toxicologie

Président de la Société Française de Toxicologie Analytique (SFTA)

Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie CHU Raymond-Poincaré (APHP)

INSERM U1018. CESP, MOODS

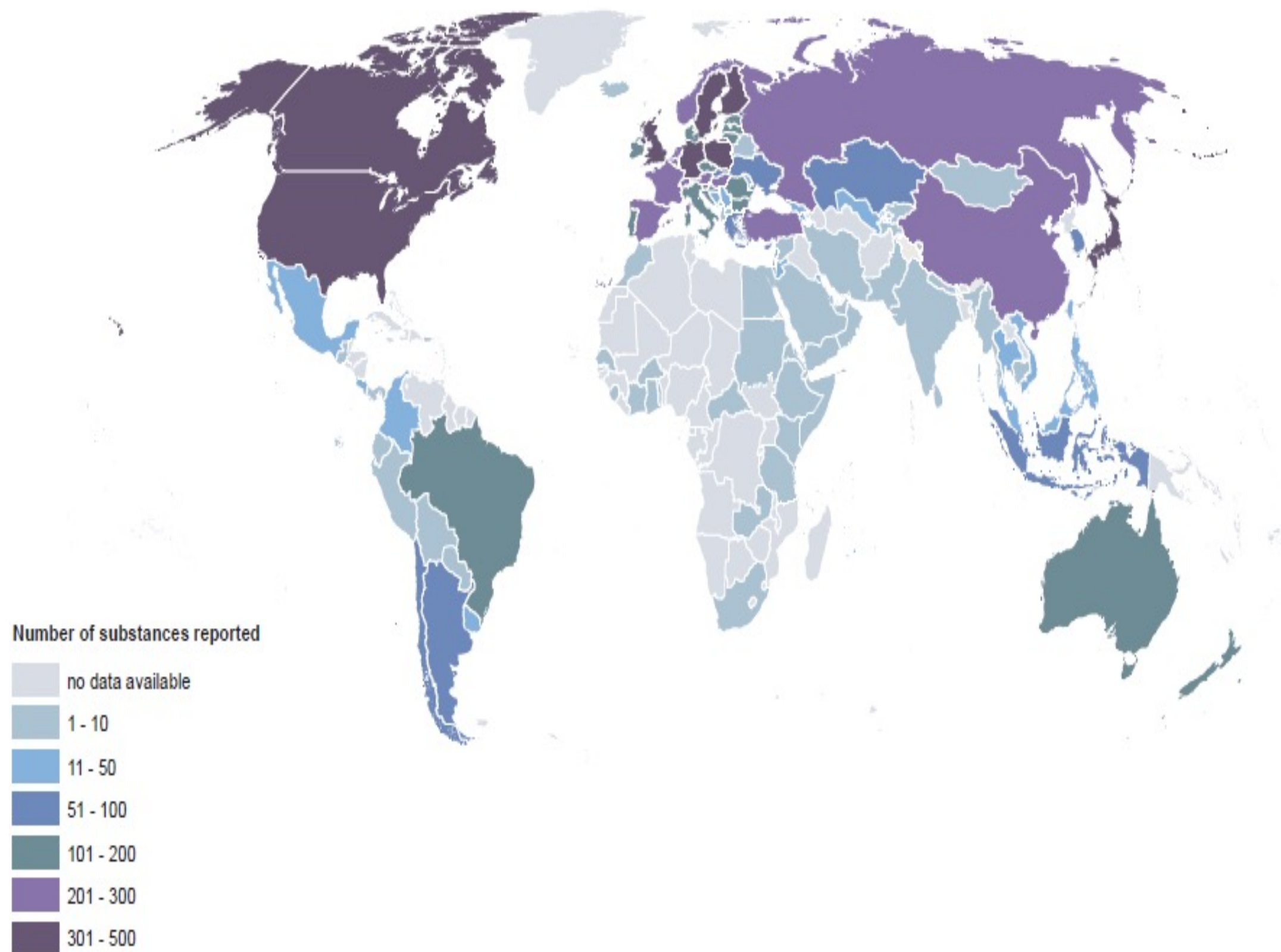
Faculté de Médecine (UFR Simone Veil-Santé) de Versailles Saint Quentin-En-Yvelines (UVSQ). Université Paris Saclay



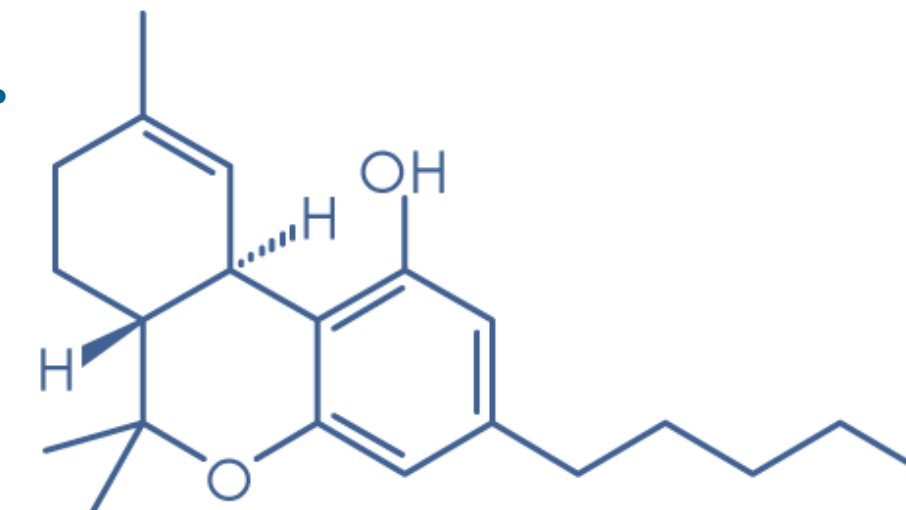
Nouveaux Produits de Synthèse (NPS)

Legal Highs, Research Chemicals (Rc), Spice, Designer drugs...

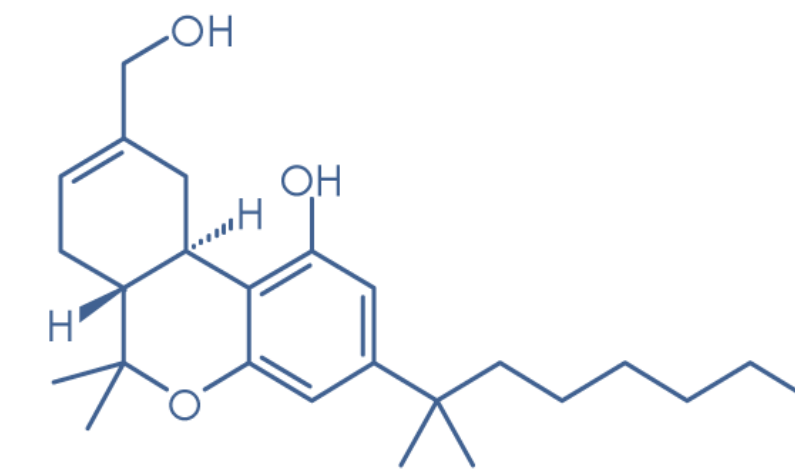
Plus de 1000 substances ont été signalées par les 134 pays



<https://www.unodc.org/LSS/Page/NPS>



THC

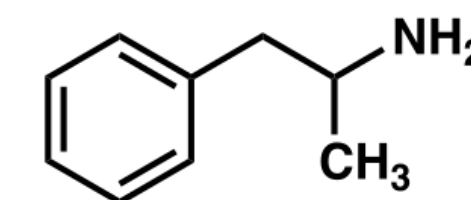


HU-210

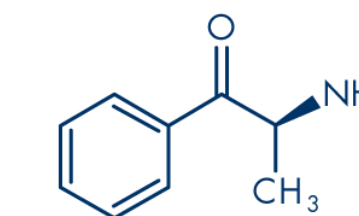


Benzo Fury

Annihilation



Amphétamine

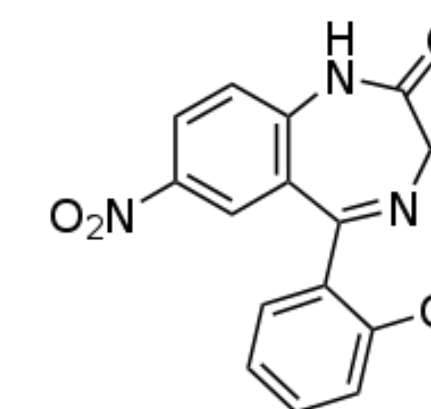


cathinone

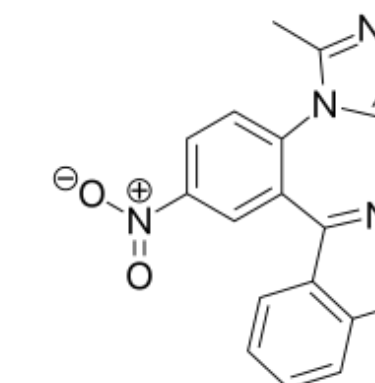


Herbal Haze

Green Beans



Clonazépam

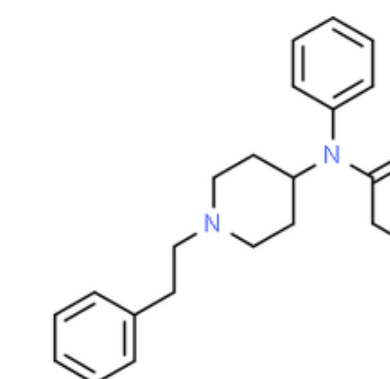


Clonazolam

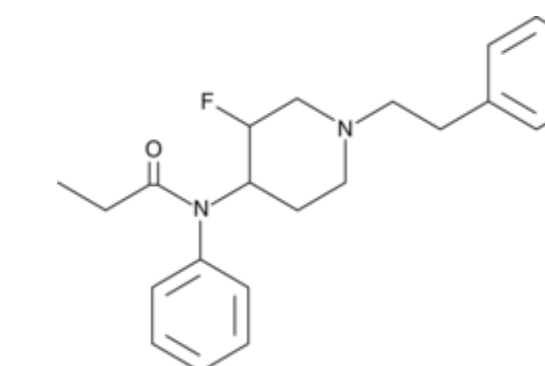


Black Mamba

Gogaine



Fentanyl



3-fluorofentanyl



Pink Panthers

Sparklee

NPS : Caractéristiques

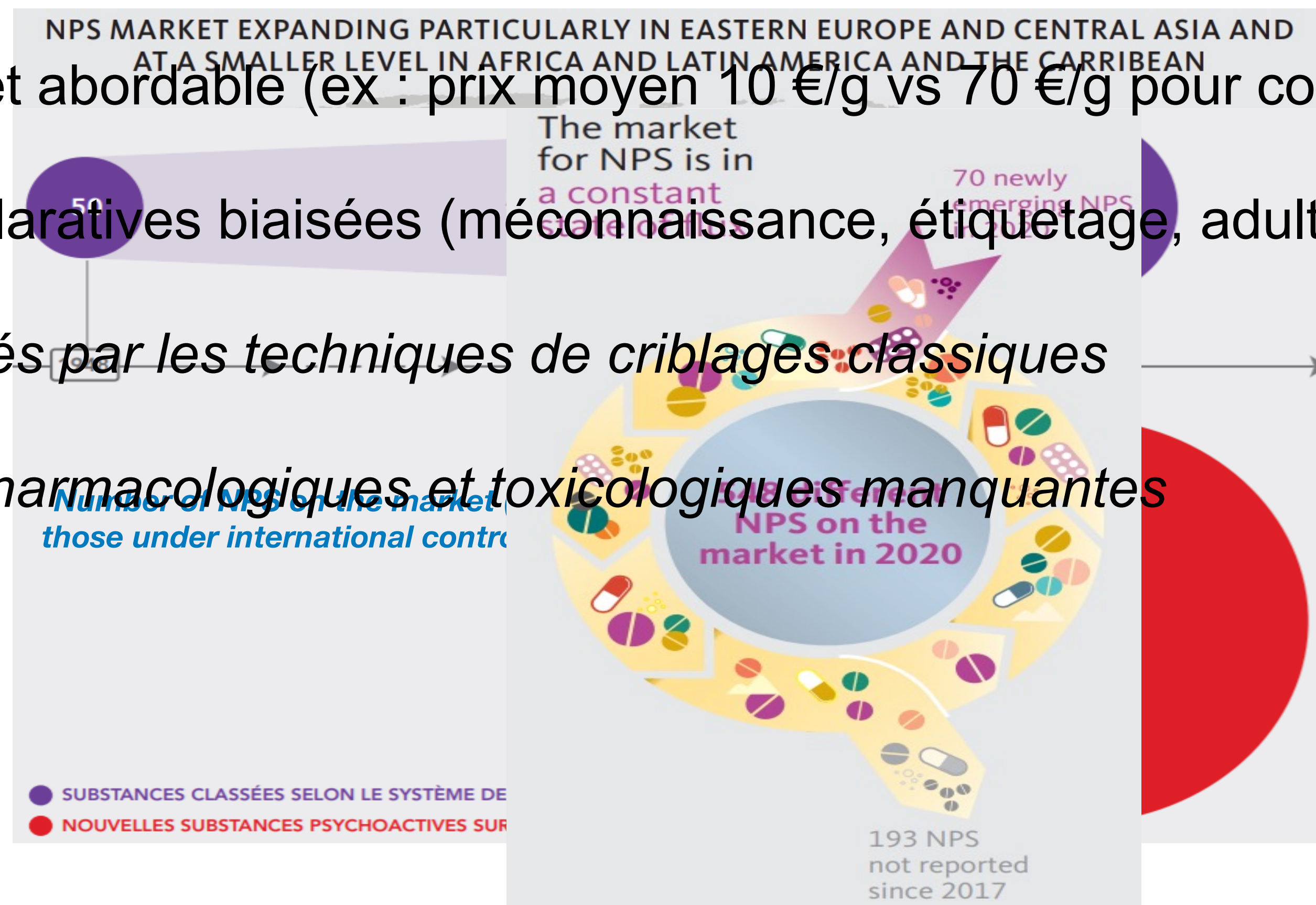
1. Large groupe : > 1000 composés rapportés par 134 pays (2009-2021)
2. Difficulté de regulation (non listés comme stupéfiants, achat sur internet, marché fluide)

3. Prix faible et abordable (ex : prix moyen 10 €/g vs 70 €/g pour cocaïne)

4. Etudes déclaratives biaisées (méconnaissance, étiquetage, adulteration...)

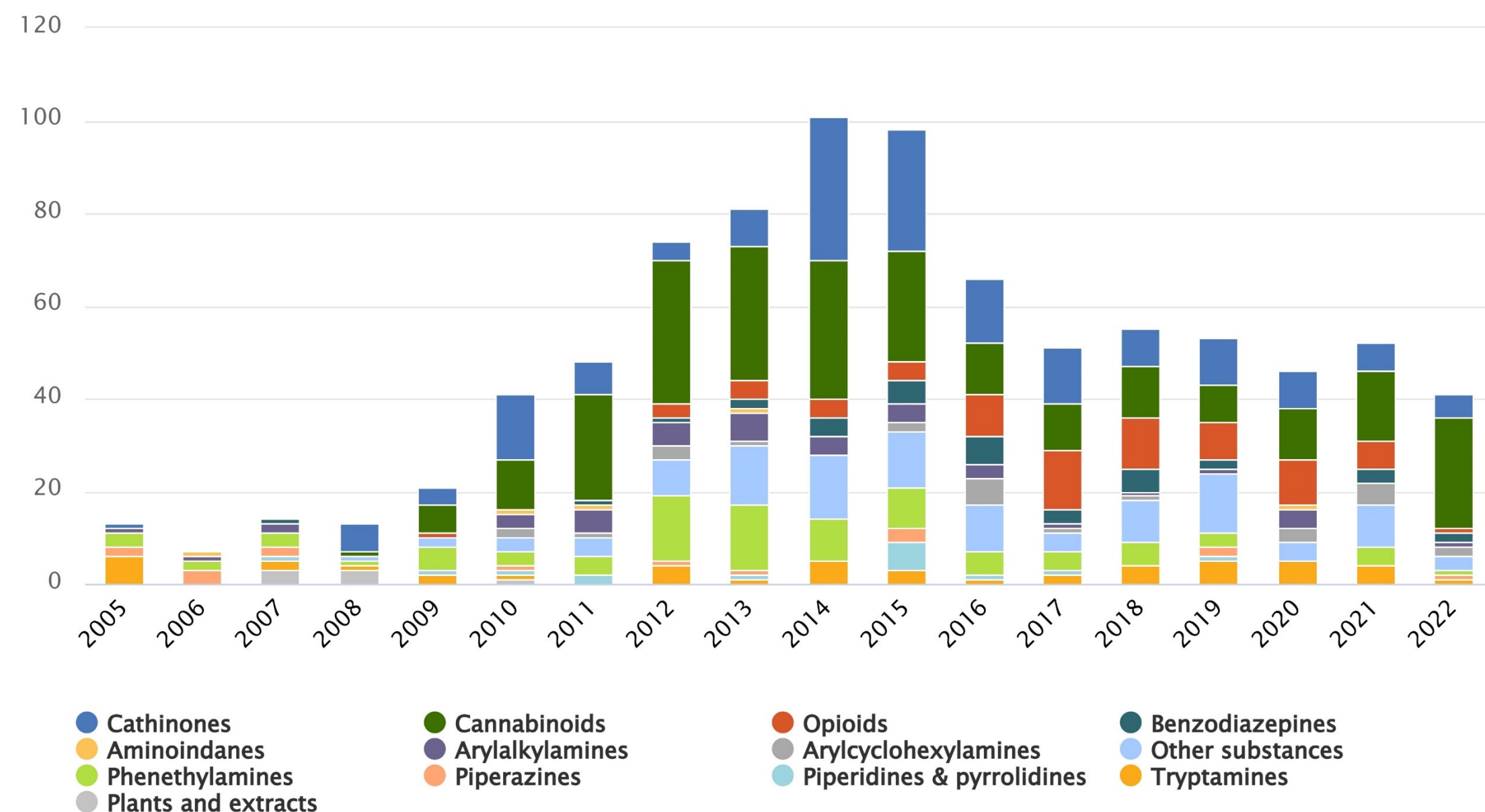
5. *Non détectés par les techniques de criblages classiques*

6. *Données pharmacologiques et toxicologiques manquantes*



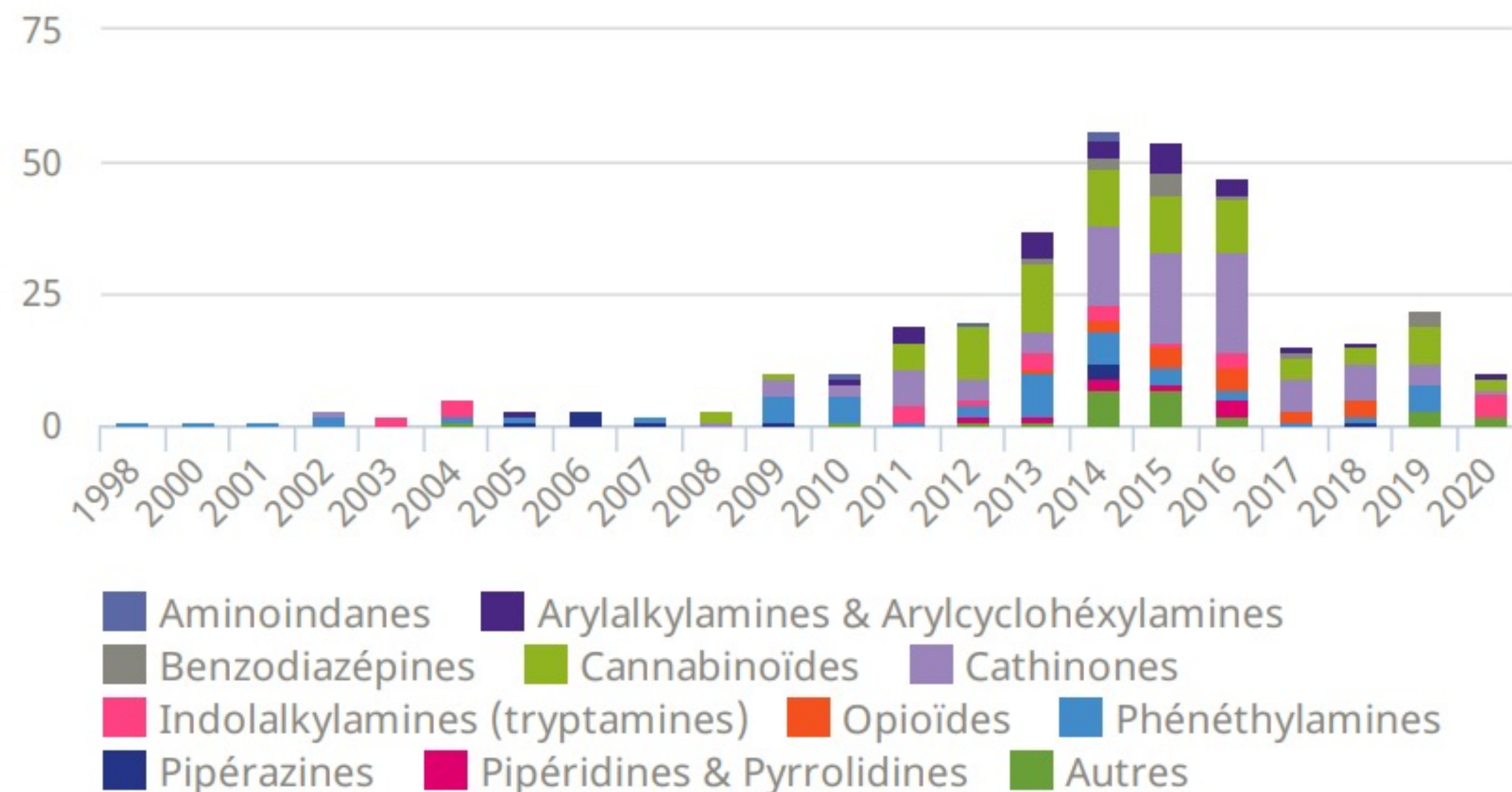
Nombre de NPS notifiés en UE pour la première fois 2005-2022

Figure. Number of new psychoactive substances reported for the first time to the EU Early Warning System, by category, 2005-2022



EMCDDA (data) | Highcharts (chart tool)

Nombre d'identification de NPS en France par classe chimique entre 1998 et 2020



Entre 2007 et 2014, le nombre d'identifications de NPS était en constante augmentation. Depuis 2015, ce nombre recule mais reste important.

Au total, 222 NPS ont été recensées jusqu'à 2020.

Classification pharmacologique

Agonistes des récepteurs

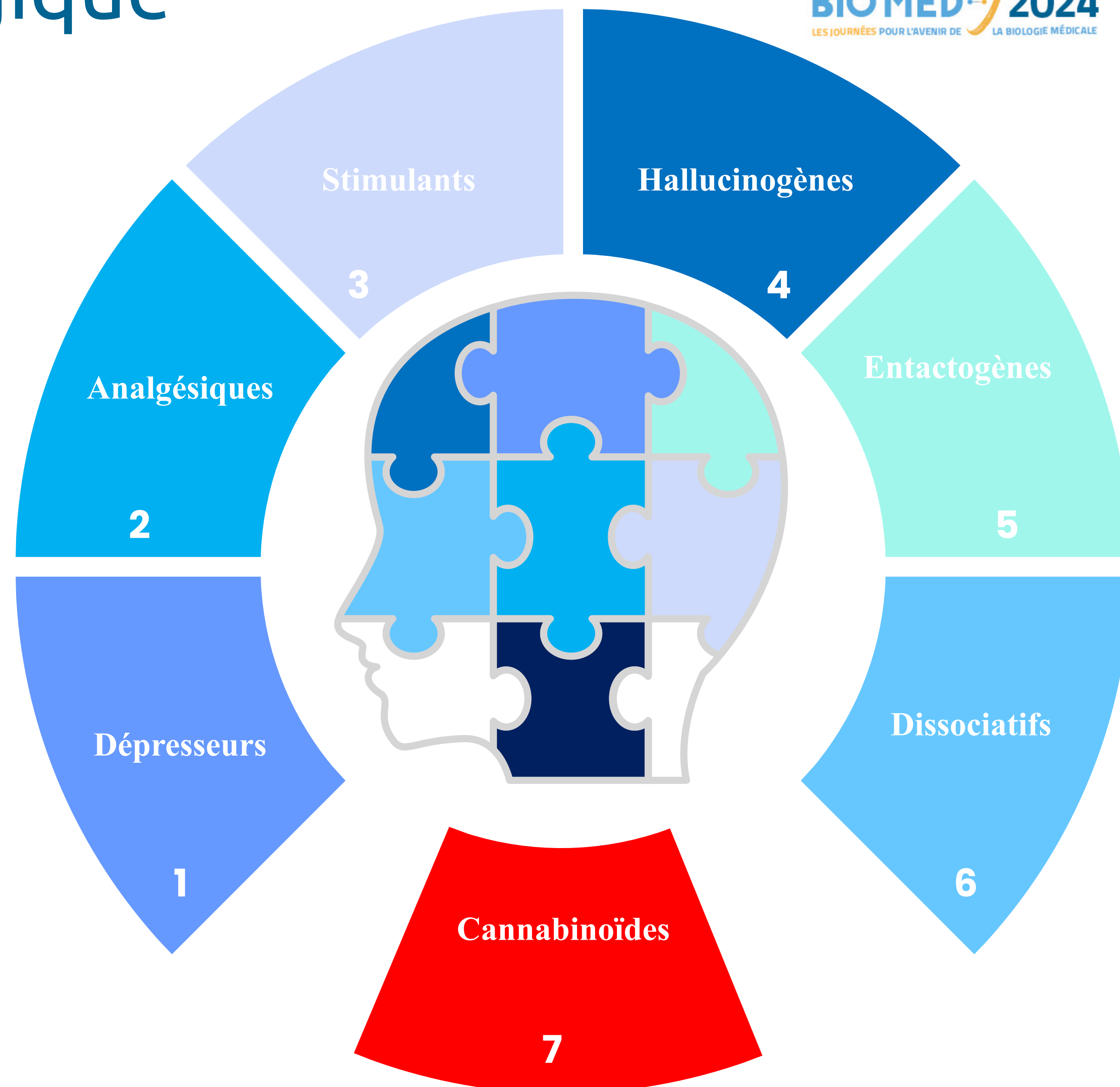
- 1) **Cannabinoïdes CB1** : *Cannabinoïdes de synthèse (CS)*
- 2) **Sérotoninergiques 5-HT_{2A}** : *Hallucinogènes classiques ou psychédéliques* : LSD, dimethyltryptamine DMT, phénéthylamines
- 3) **μ opioïdes** : *Nouveaux opioïdes de synthèse (NOS)* : carfentanil, furanylfentanyl, U-47700...etc.
- 4) **Gabaergique (GABA-A)** : *benzodiazépines de synthèse*

Antagonistes des récepteurs

Glutamatergique N-méthyl-D-aspartate (NMDA): *Anesthésiques dissociatifs* kétamine, PCP, MXE...

Inhibiteurs de la recapture SER, DA

Cathinones et dérivés : *Stimulants et/ou entactogènes* : 4-MEC, 3-MMC, 3-CMC, MDPV....

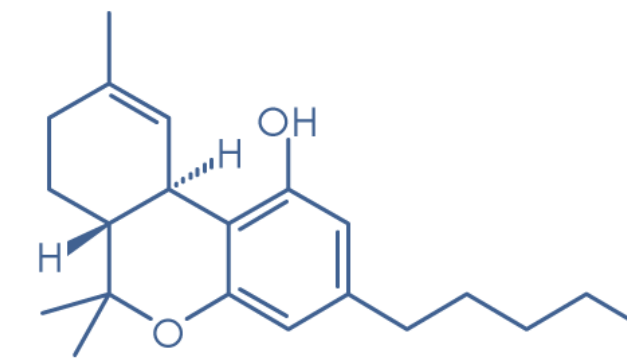


Modèle DASH revisité (Depressants, Analgesics, Stimulants, Hallucinogenics)

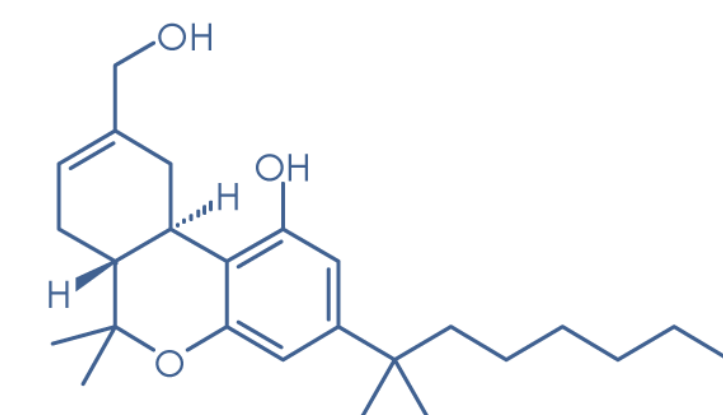
Cannabinoïdes de synthèse

Spice Gold, Spice Silver, Spice Diamond, Yucatan Fire, Sence, Chill X, Smoke, Genie, Algerian Blend.....

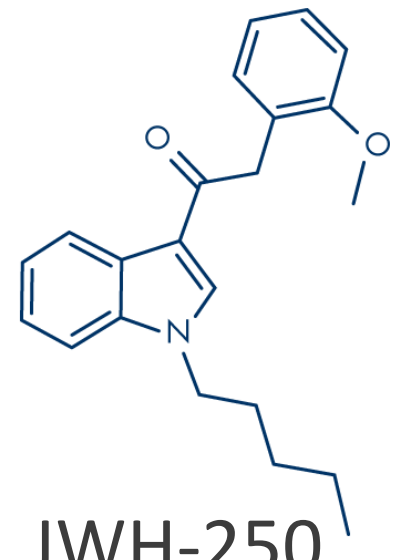
- Groupe le plus important des NPS
- Structure non forcément apparentée au THC
- Effets THC-like (+++, x100) sur les récepteurs CB-1
- Développés au cours des 40 dernières années comme médicaments candidats (douleur), mais abandonnés à cause de leur **toxicité** :
- DC, cardiotoxicité (IDM, IC, arythmies...) , dépression respiratoire, symptômes psychiatriques (hallucinations, anxiété...), pharmacodépendance
- 2008 : réapparition comme NPS



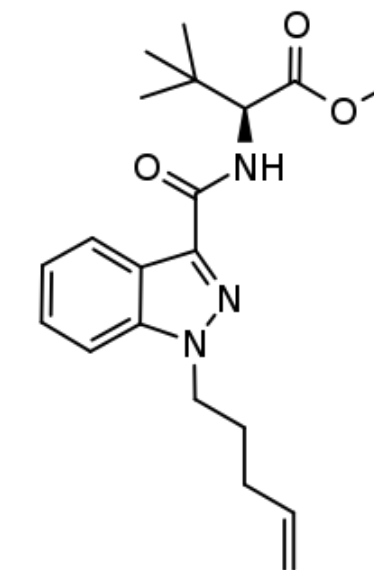
Δ9-THC



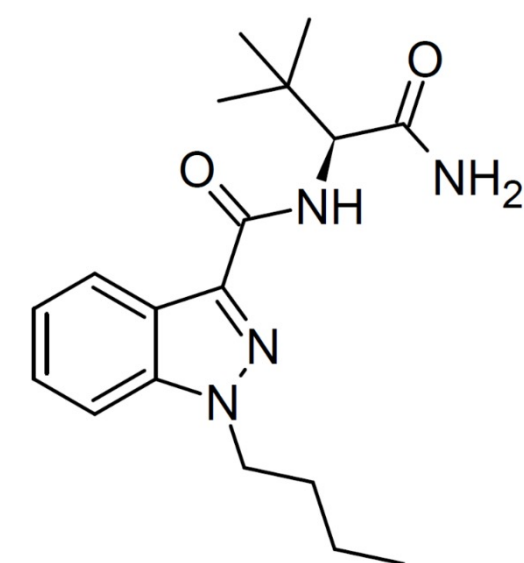
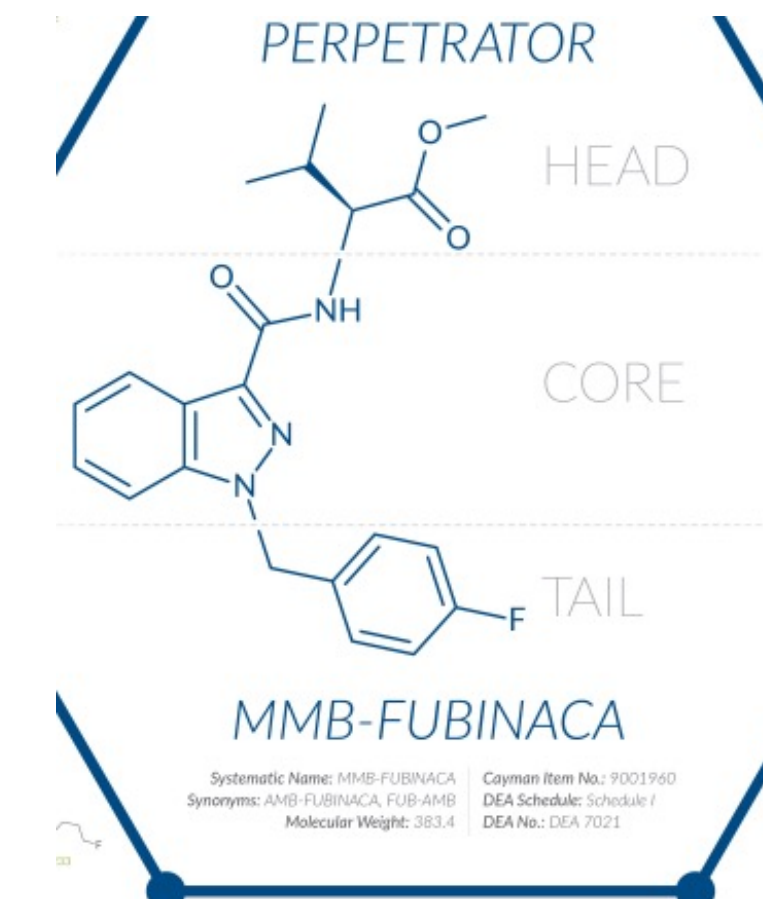
HU-210



JWH-250



MDMB-4-en-PINACA



ADB-BUTINACA

Défis réglementaires émergents : HHC et d'autres dérivés semi-synthétiques

A partir 2022 : Apparition de nouveaux cannabinoïdes semi-synthétiques : hexahydrocannabinol (HHC), acétate de HHC (HHCO), l'hexahydrocannabiphorol (HHCP), le tétrahydrocannabidiol (H4CBD),

Formes : huile, résine, herbe à fumer, spray, « gummies » (confiseries), e-liquide, gelée etc.

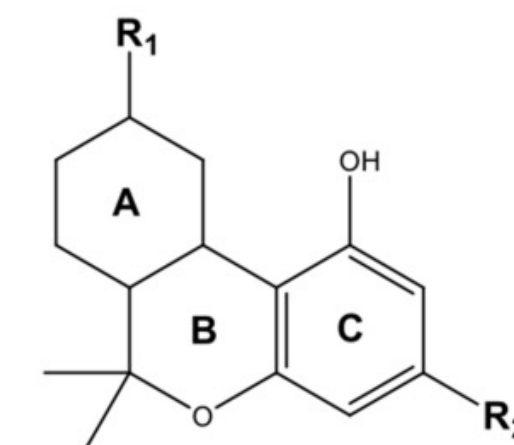
Pureté : jusqu' à 99%

- HHC signalé par 20 États membres de l'UE en mars 2023.
- **France (Juin 2023) : Risque d'abus et de dépendance = THC (CEIP-A)**



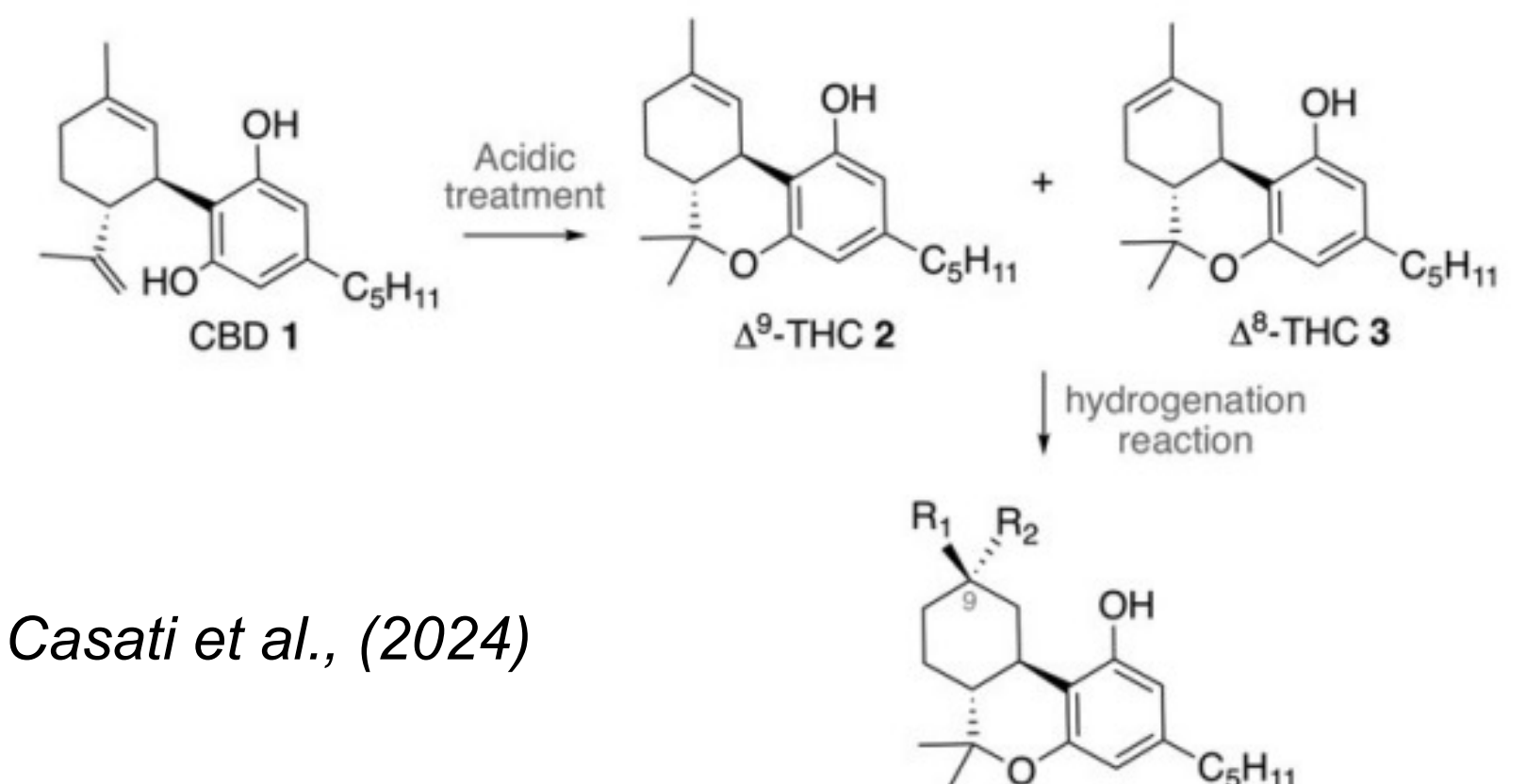
PUBLIÉ LE 12/06/2023 - MIS À JOUR LE 13/06/2023

L'ANSM classe l'hexahydrocannabinol (HHC) et deux de ses dérivés sur la liste des stupéfiants



Patton et al., (2024)

A	R ₁	R ₂	Analyte
			Δ^8 -THCV / Δ^9 -THCV
			Δ^8 -THCB / Δ^9 -THCB
			Δ^8 -THC / Δ^9 -THC
			Δ^8 -THCH / Δ^9 -THCH
			Δ^8 -THCP / Δ^9 -THCP
			Δ^8 -THC-C8 / Δ^9 -THC-C8
			Δ^{10} -THC
			$\Delta^{6a,10a}$ -THC
			$\Delta^{9,11}$ -THC (Exo-THC)
			HHC
			HHCP



Casati et al., (2024)

4(R): R₁ = CH₃, R₂ = H (9R)-HHC
4(S): R₁ = H, R₂ = CH₃ (9S)-HHC

FIG. 1. Syntheses of HHCs by CBD and/or Δ^8 -THC and/or Δ^9 -THC. CBD, cannabidiol; HHCs, hexahydrocannabinols; THC, tetrahydrocannabinol.

Risques croissants d'exposition involontaire aux CS chez les consommateurs de cannabis



Toxicologie Analytique et Clinique
Volume 32, Issue 4, Supplement, December 2020, Page S17



O11
Consommation de cannabinoïdes de synthèse (CS) en région parisienne : la preuve par les cheveux. Profil d'un consommateur de 9 CS dérivés indoles et indazoles et premières données de la littérature

Islam Amine Larabi ¹ ✉, Emuri Abe ¹, Isabelle Etting ¹, An hung Nguyen ², Yves Edel ², Jean-Claude Alvarez ¹



BIO MED 2024

LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

JEUDI 23 &
VENDREDI 24
MAI 2024

**Stratégies analytiques pour l'identification et le dosage
des cannabinoïdes semi-synthétiques ou synthétiques**

Dépistage

- Immunoassay (ELISA, Chemiluminescence...etc.)
- Simples, rapides
- ☐ Limitations
 - 1) Indisponibles pour toutes les molécules (e.g. NPS)
 - 2) Faux positifs, faux négatif +++

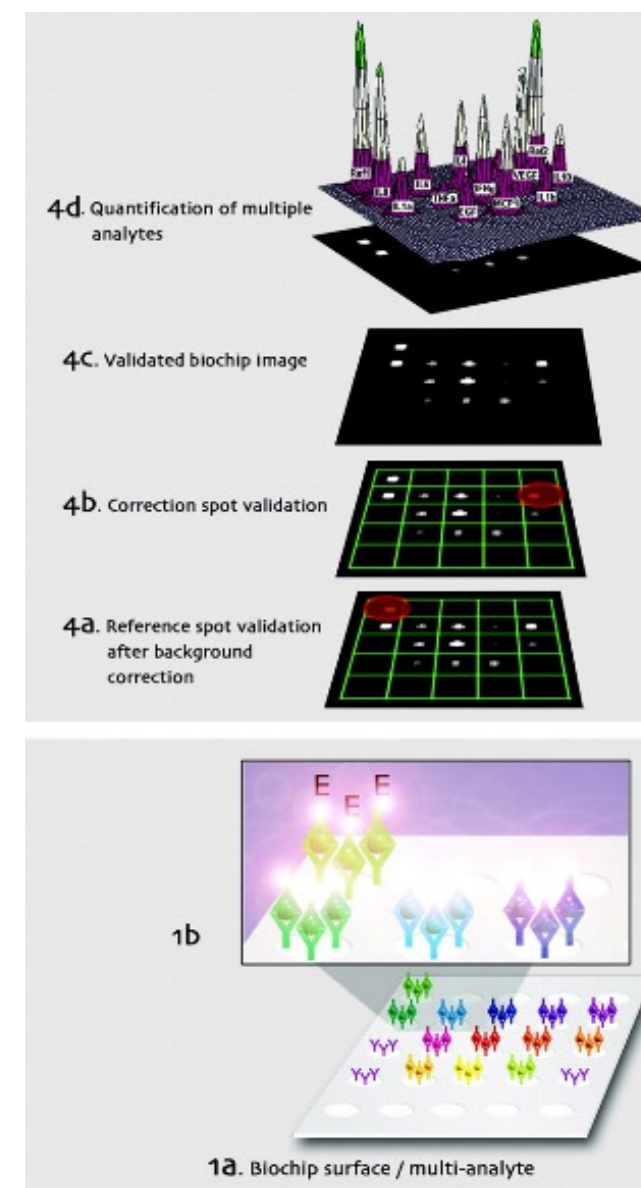
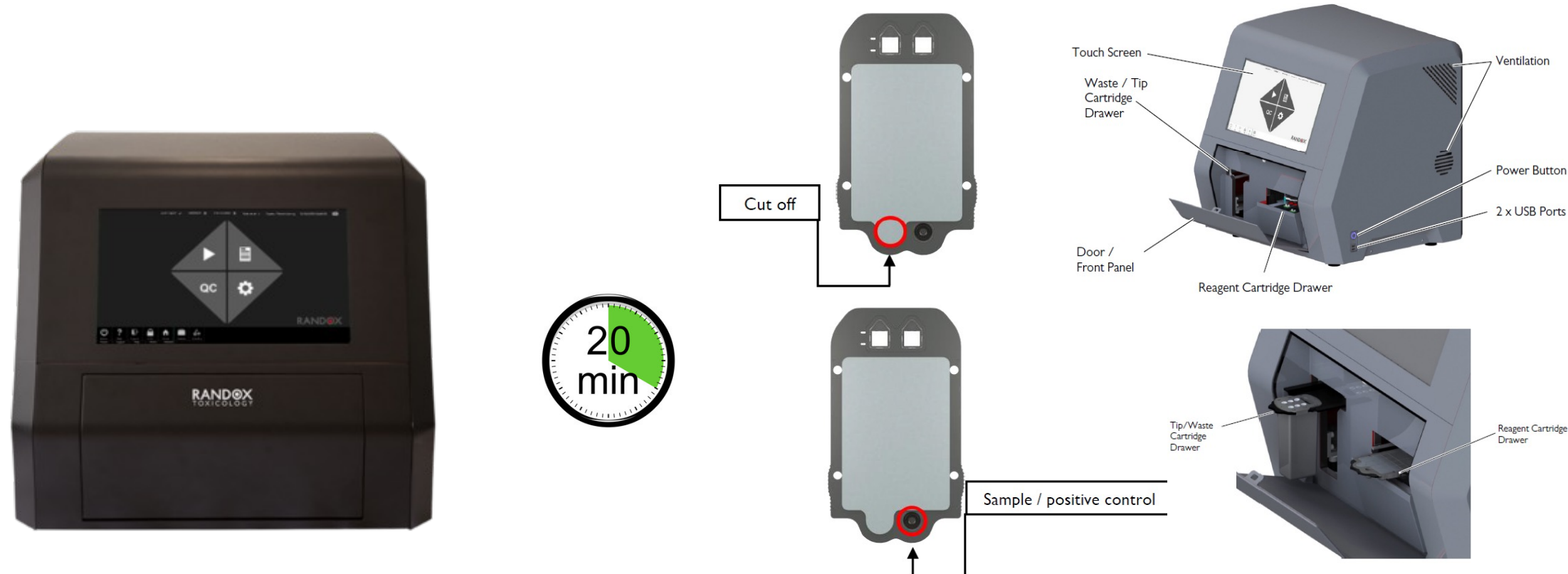
Confirmation

- GC/MS, LC-MS/MS, LC-HRMS
- ☐ Limitations:
 - Disponibilité des standards de reference (LC-MS/MS) ?
 - Disponibilité des libraires de specters (GC-MS, LC-HRMS)
 - Complexes, longues

HHC-COOH et Δ8 -THCCOOH croisent bien à partir de 10 ng/mL

Cross-reactivity of 24 cannabinoids and metabolites in blood using the Immunalysis cannabinoids direct enzyme-linked immunosorbent assay

Amy L. Patton^{1,2,*}, Igor C. Pacheco¹, Joshua Z. Seither¹, Jordan T. Brown¹, Jeffrey P. Walterscheid¹, Erin L. Karschner¹



Assay	Cut Off
Fentanyl	1 ng/ml
AB-PINACA	2 ng/ml
ETG	500 ng/ml
Methamphetamine	50 ng/ml
Barbiturates	50 ng/ml
Benzodiazepines	20 ng/ml
AB-CHMINACA	5 ng/ml
Methadone	10 ng/ml
Opiate	80 ng/ml
Phencyclidine	5 ng/ml
BZG/Cocaine	25 ng/ml
Oxycodone	10 ng/ml
Tramadol	5 ng/ml
Cannabinoids (THC)	10 ng/ml
TCA	60 ng/ml
Amphetamine	50 ng/ml
Buprenorphine	2 ng/ml
6-MAM	10 ng/ml
alpha-PVP	5 ng/ml
Pregabalin	1000 ng/ml

Assay	Cut Off
Fentanyl	2 ng/ml
ETG	750 ng/ml
Methamphetamine	200 ng/ml
Barbiturates	200 ng/ml
Benzodiazepines I	150ng/ml
Benzodiazepines II	150ng/ml
Methadone	300 ng/ml
Opiate	200 ng/ml
BZG/Cocaine	150 ng/ml
Oxycodone	50 ng/ml
Tramadol	5 ng/ml
TCA	150ng/ml
Cannabinoids (THC)	20 ng/ml
Amphetamine	200 ng/ml
Buprenorphine	1 ng/ml
6-MAM	10 ng/ml
Synthetic Cannabinoids (JWH-018)	20 ng/ml
alpha-PVP	5 ng/ml
Synthetic Cannabinoids (UR-144)	10 ng/ml
AB PINACA	2.5ng/ml
Creatinine	20mg/dl

Sang

Urine

Confirmation



LC-DAD

Analyse des matrices non biologiques (herbes, résines, gélules..etc)



GC-MS

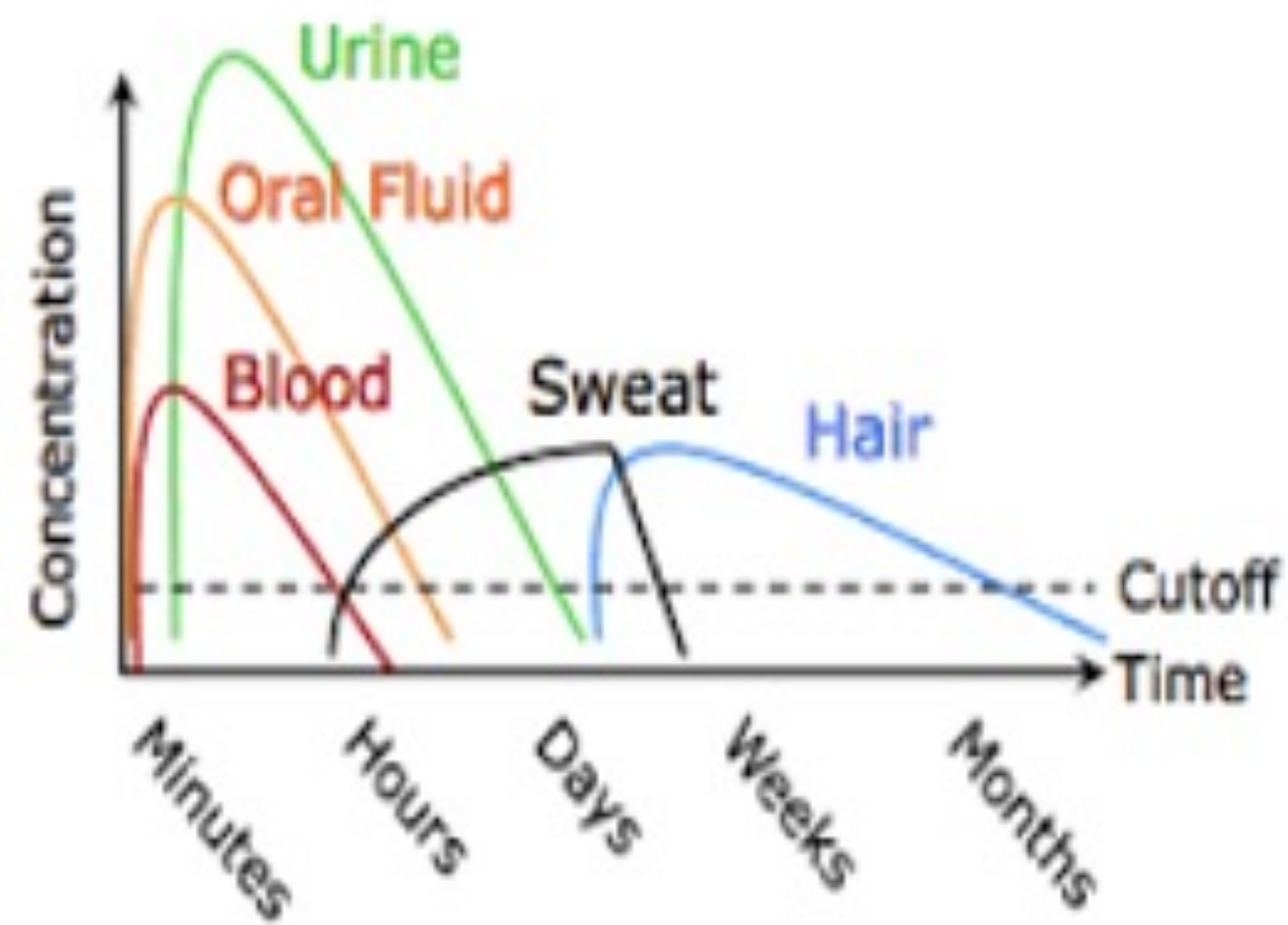
Matrices biologiques et non biologiques (herbes, résines, sang, urine, cheveux,..etc)



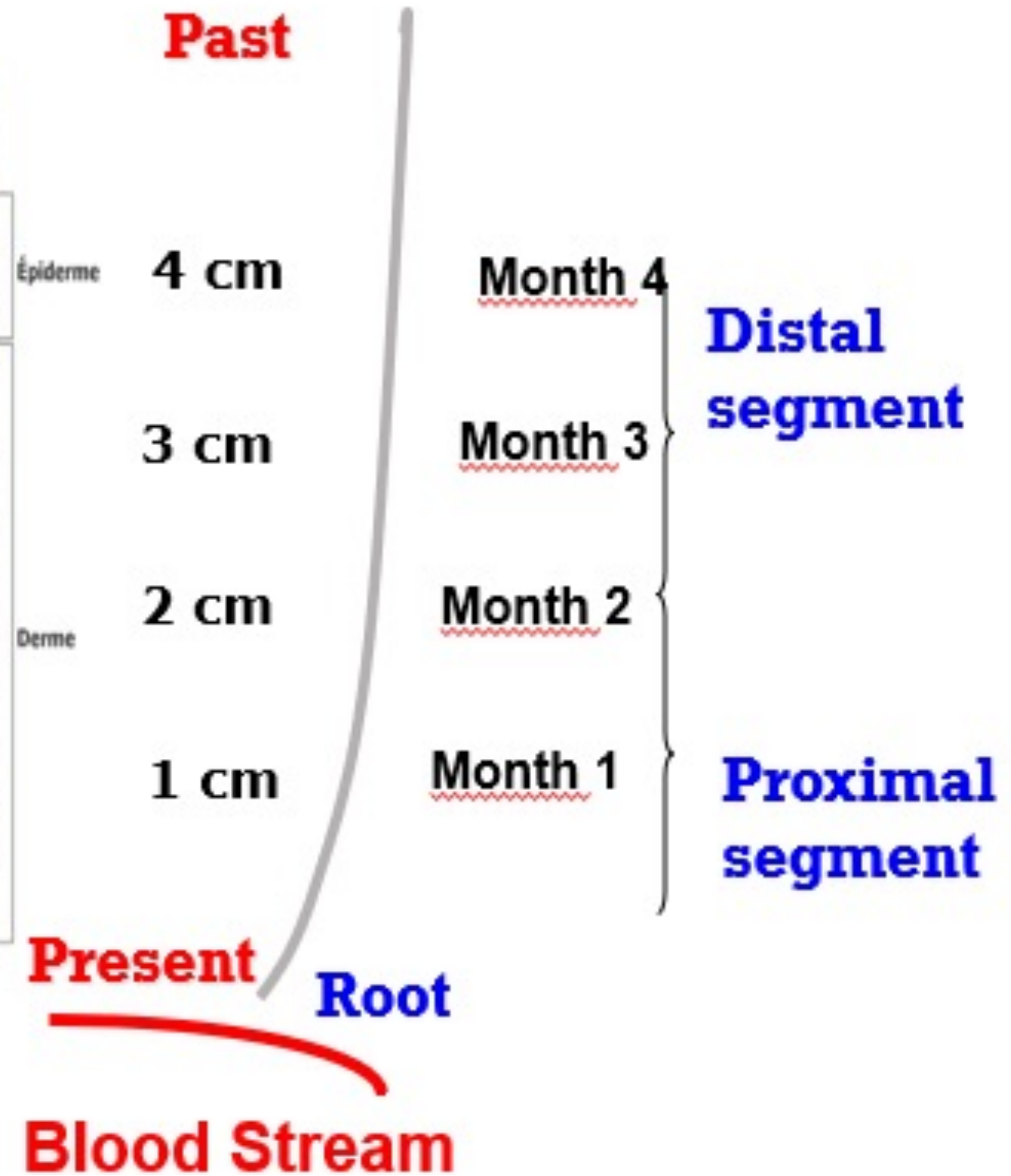
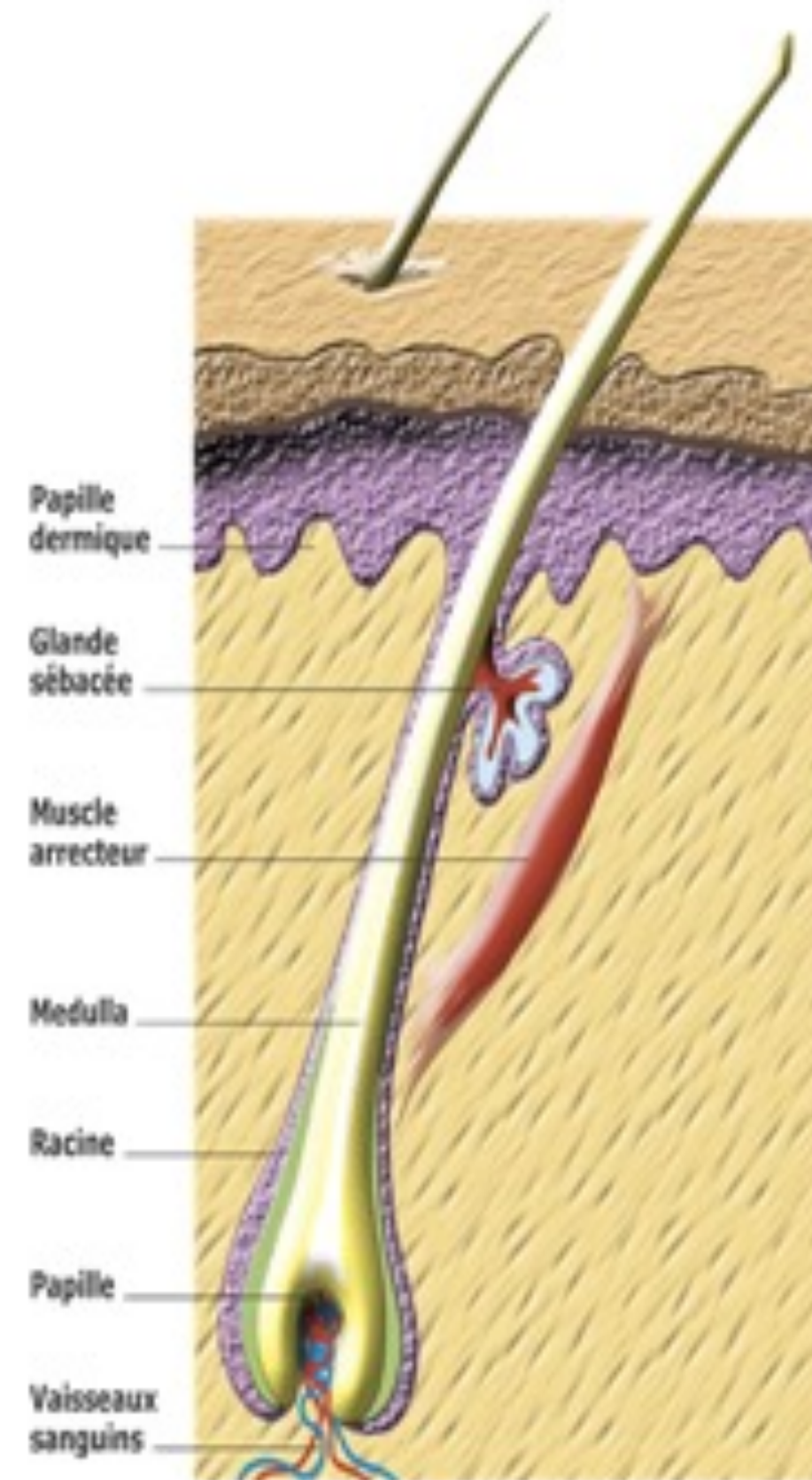
LC-MS/MS

Biomarqueurs			
Analytes	Sang	Urines	Cheveux
THC	THC , 11-OH-THC, THC-COOH	THC-COOH	THC, CDB, CBN
CBD	CBD , 7-OH-CBD, 7-CBD-COOH	7-OH-CBD , 7-CBD-COOH	CBD
HHC	HHC	HHC-COOH	HHC

Place de l'analyse des cheveux



Drug Detection Times in Different Matrices



RAPID AND SIMULTANEOUS SCREENING OF NEW PSYCHOACTIVE SUBSTANCES AND CONVENTIONAL DRUGS OF ABUSE

A comparative study of Biochip Array Technology versus LC-MS/MS in whole blood and urine

Amine Larabi*, Nicolas Fabresse, Isabelle Etting, Emuri Abe and Jean Claude Alvarez

Department of Pharmacology and Toxicology, Versailles University of Medicine, Inserm U-1173, Raymond Poincaré hospital, AP-HP, 104, Raymond Poincaré Blvd. 92380 Garches, France

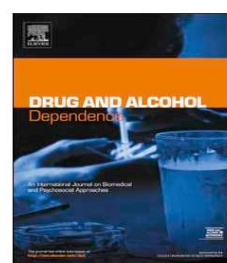
Drug and Alcohol Dependence 204 (2019) 107508



Contents lists available at ScienceDirect

Drug and Alcohol Dependence

journal homepage: www.elsevier.com/locate/drugalcddep



Prevalence of New Psychoactive Substances (NPS) and conventional drugs of abuse (DOA) in high risk populations from Paris (France) and its suburbs A cross sectional study by hair testing (2012–2017)

I.A. Larabi^a, N. Fabresse^a, I. Etting^a, L. Nadour^b, G. Pfau^c, J.H. Raphalen^d, P. Philippe^d, Y. Edel^c, J.C. Alvarez^{a,*}



+Model
TOXAC-295; No. of Pages 10

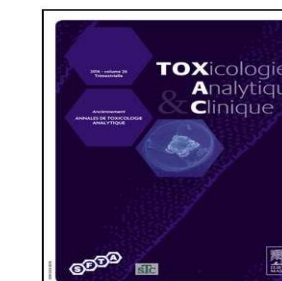
ARTICLE IN PRESS

Toxicologie Analytique & Clinique (2019) xxx, xxx–xxx



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



ORIGINAL ARTICLE

Validation of an UPLC-MS/MS method for the determination of sixteen synthetic cannabinoids in human hair. Application to document chronic use of JWH-122 following a non-fatal overdose

Islam Amine Larabi*, Mohammed Riffi, Nicolas Fabresse, Isabelle Etting, Jean-Claude Alvarez

PREVENTION RESEARCH

Evaluation of Drug Abuse by Hair Analysis and Self-Reported Use Among MSM Under PrEP: Results From a French Substudy of the ANRS-IPERGAY Trial

Julie Chas, MD,^a Rebecca Bauer, MSc,^b Islam Amine Larabi, PharmD,^c Gilles Peytavin, PharmD, PhD,^d Perrine Roux, PhD,^{e,f} Eric Cua, MD,^g Laurent Cotte, MD,^h Armelle Pasquet, MD,ⁱ Catherine Capitant, MD,^b Laurence Meyer, MD, PhD,^{b,j} Francois Raffi, MD, PhD,^k Bruno Spire, MD, PhD,^{e,f} Gilles Pialoux, MD, PhD,^{a,l} Jean-Michel Molina, MD, PhD,^{m,n,o} and Jean-Claude Alvarez, PharmD, PhD^c

BIO MED 2024

LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

JEUDI 23 &
VENDREDI 24
MAI 2024

**Dérivés du cannabis à faible teneur en THC :
Quelles implications en pratique (médecine d'appétit,
conduite automobile...?)**

Focus sur la conduite automobile

Les traces de THC éventuellement présentes dans les produits CBD peuvent passer dans le sang ou la salive de leurs consommateurs, et positiver un test de dépistage THC alors même que l'utilisateur n'aurait consommé que des produits dont la commercialisation est autorisée.



La chambre criminelle de la Cour de Cassation a confirmé cette interprétation des textes, dans un arrêt du 21 juin 2023, soulignant que « l'autorisation de commercialiser certains dérivés du cannabis, dont la teneur en delta9-tétrahydrocannabinol, substance elle-même classée comme stupéfiant, n'est pas supérieure à 0,30 %, est sans incidence sur l'incrimination de conduite après usage de stupéfiants, cette **infraction** étant **constituée** s'il est établi que le prévenu a conduit un véhicule après avoir **fait usage** d'une substance classée comme stupéfiant, **peu important la dose absorbée** ».



Focus sur la médecine d'aptitude (travail)



Sujet 1 (H, 43 ans) : agent occupant un poste de sécurité dans une société de transport, consommateur de THC déclaré abstinent, switch au CBD (régulier) a été soumis à une série de contrôles urinaires (J0, **J28**, J41, J53, J206) et un prélèvement de cheveux (J53) : 3 segments (A : 0-2 cm, B : 2-4 cm, C : 4-6 cm), 25 jours après un **contrôle positif (J28)**

Etude comparative

Sujet 2 (H, 38 ans) : a consommé de l'huile de CBD CANNABI relief à raison de 15 gouttes/jour (1mL = 330mg), pendant 10 jours (dose total = 3300mg de C. Sativa L à faible teneur en THC)

- Dosage des cannabinoïdes dans l'huile
- Prélèvement urinaire sur 24h, cheveux à 1 mois (Vrac)

Sujet 3 (H, 50 ans) : a consommé de CBD sous forme de spray (Harmony Premium CBD Oil) à raison de 3 sprays/j pendant 1 mois

Données fabricant : Dosage : 1500 mg (10%) (15 mL)

1 spray (0,1 ml) = 10 mg de CBD. Dose journalière max : 6 sprays (60 mg CBD)

- Dosage des cannabinoïdes dans l'huile, Prélèvement de cheveux à 1 mois (Vrac)

Sujet 4 (H, 30) : déclare avoir consommé 800 mg de résine cannabis et 2 jours après, avoir consommé 800 mg de résine de CBD (teneurs CBD et THC des résines inconnues)

60h (2,5j) après sa consommation de THC et 12h après celle de CBD, un prélèvement urinaire a été prélevé et nous a été adressé.

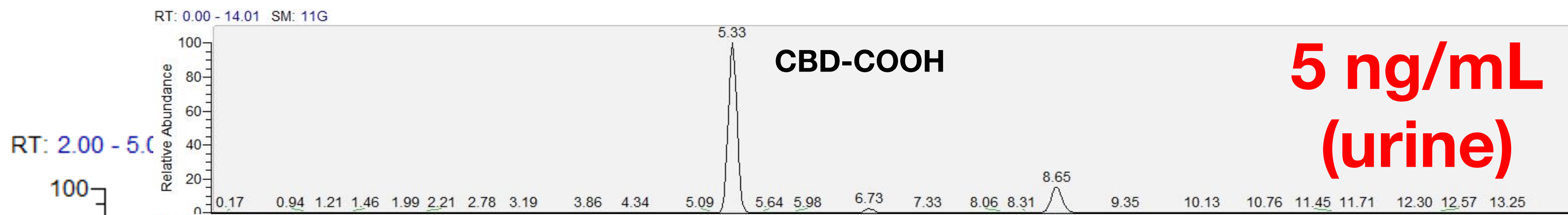
Dosage de THC-COOH urinaire (H60), CBD-COOH urinaire (H12)



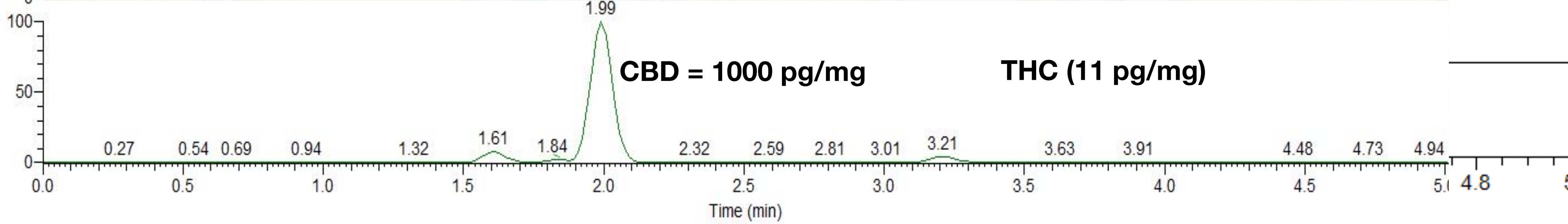
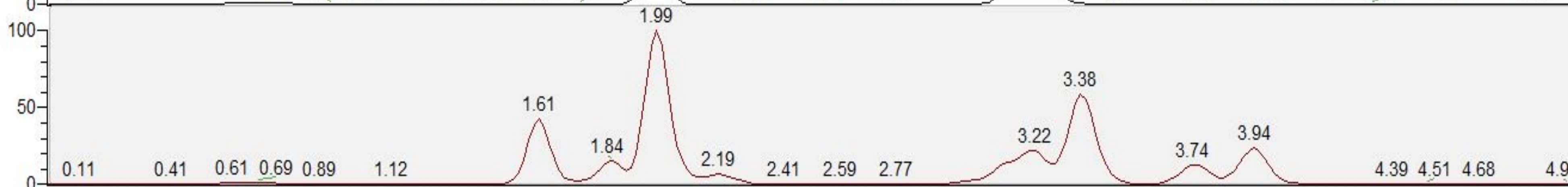
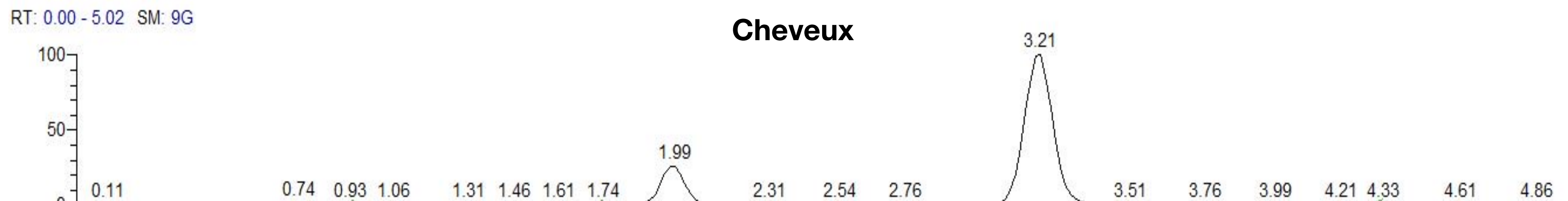
MONOPRIX



Résultats-discussion



CBD



Résultats-discussion : Analyses des huiles de CBD



	Sujet 2 (CANNABI relief oil)	Sujet 3 (Harmony Premium CBD spray)
Huile		
CBD (%)	9.5	10
THC (%)	0.26	0.3

Résultats-discussion : Analyses urinaires

Tableau 1 (sujet 2)

Conclusion 1 : Prise unique de 330 mg d'huile de CBD à 9,5% ($\leq 0,3\%$ THC)

THC-COOH indétectable dans les urines de 24h

Urine	CBD-COOH (ng/mL)	THC-COOH (ng/mL)	CBD-COOH/THC-COOH
J0	630	< LDD	NA
J28	1330	38	35
Sujet 4	1164 (H12)	40 (H60)	29
J41	80	12	7
J53	120	4	30
J206	400	< LDD	NA

EWDTS cut-off (THC-COOH) = 15 ng/mL

Résultats-discussion : Analyses capillaire

Sujet 1		
Cheveux	CBD	THC
A (0-2cm) (J53)	606	7
B (2-4cm)	900	15
C (4-6cm)	1000	11

Sujets 2 et 3		
Cheveux	CBD	THC
(1M)		
Sujet 2 3300mg (VO)	92	< LDD (5pg/mg)
Sujet 3 (1500mg, spray)	295	< LDD (5pg/mg)

SoHT cut-off (THC) = 50 pg/mg

Conclusion 2

- Présence de THC dans les cheveux à des concentrations faibles (< 50 pg/mg seuil de la SoHT) associée à une concentration élevée de CBD : **Prise régulière de CBD et ponctuelle de cannabis récréatif ?**
- Si seuil de reporting à 50 pg/mg en THC (SoHT) : **Prise régulière de CBD**

BIO MED 2024

LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

JEUDI 23 &
VENDREDI 24
MAI 2024

Analyse toxicologique d'une série d'intoxications en île de France à l'héroïne adultérée par des cannabinoïdes de synthèse :
MDMB-4-en-PINACA, ADB BUTINACA et MDMB BUTINACA

Mai 2023, Février 2024



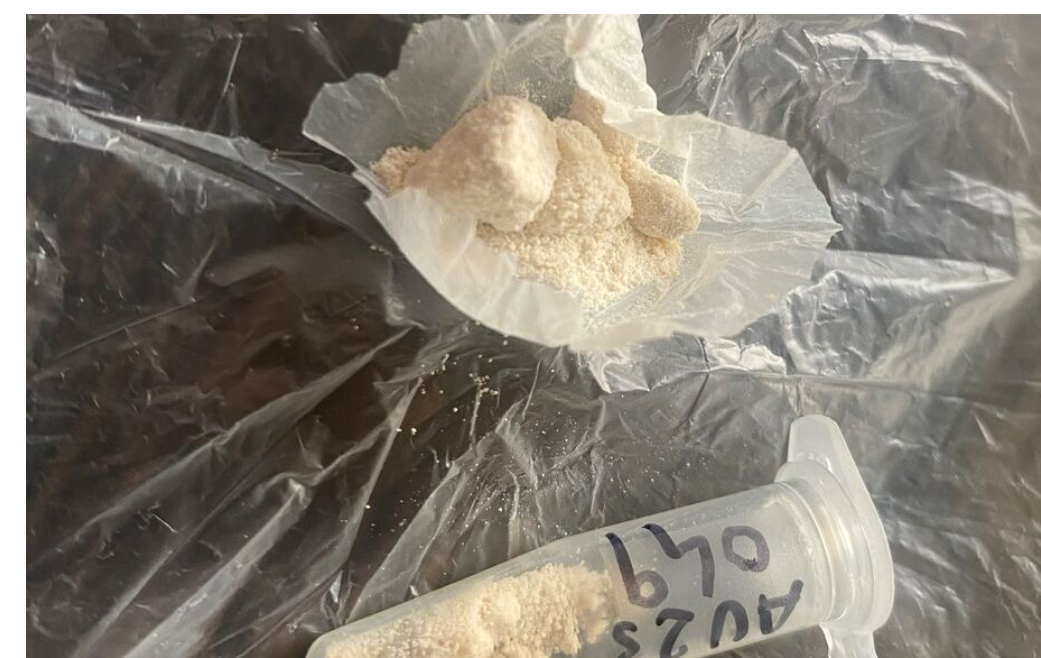
Le Parisien

Seine-Saint-Denis

Overdoses en Île-de-France : un mélange « jamais vu » d'héroïne et de cannabinoïdes de synthèse en cause



Série d'overdoses en Ile-de-France : l'héroïne était mélangée à des produits « très puissants »



Seine-Saint-Denis

Overdoses en Île-de-France : un mélange « jamais vu » d'héroïne et de cannabinoïdes de synthèse en cause

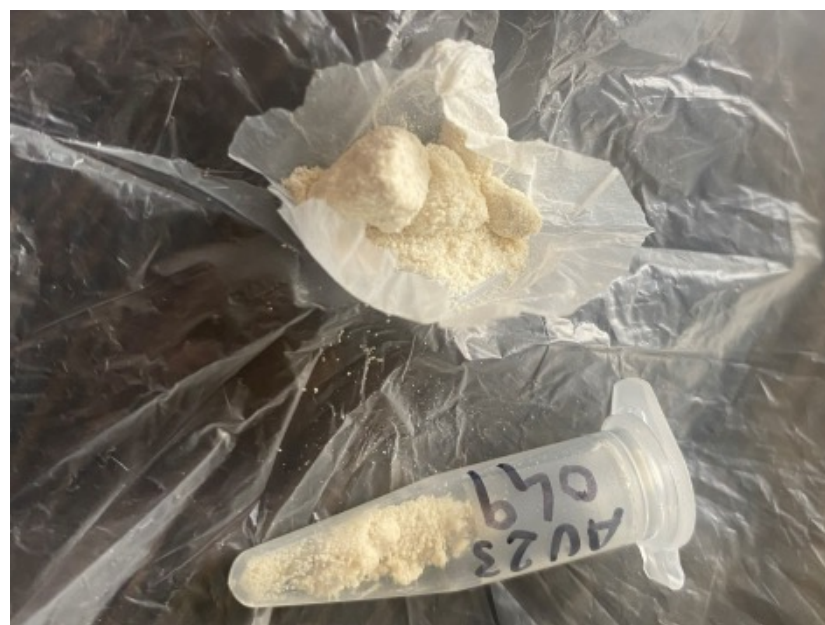
MULTIPLES OVERDOSES EN ÎLE-DE-FRANCE: L'HÉROÏNE ÉTAIT MÉLANGÉE À DEUX CANNABINOÏDES DE SYNTHÈSE



Matériels et méthodes – Echantillons

N = 22 entre mai et juillet 2023

Poudres (n = 11)



ANALYSE TON PROD



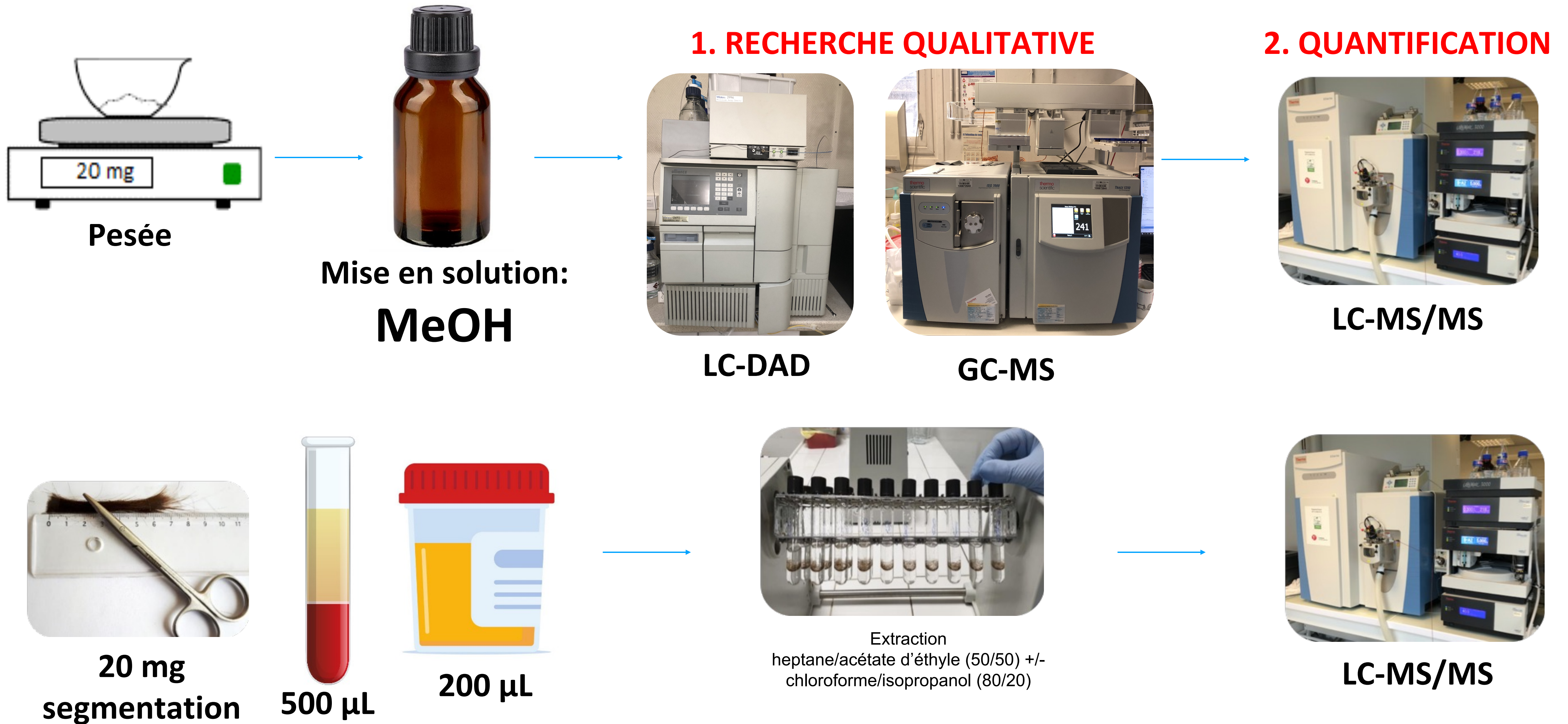
Echantillons biologiques (n = 11)



n=7

- plasma (n=1)
- urines (n=3)
- cheveux (n=7)

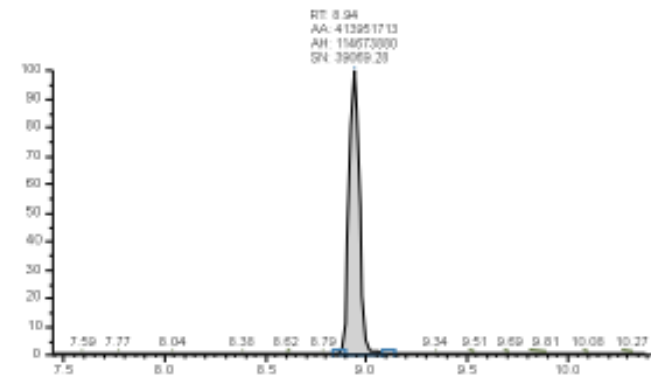
Matériels et méthodes



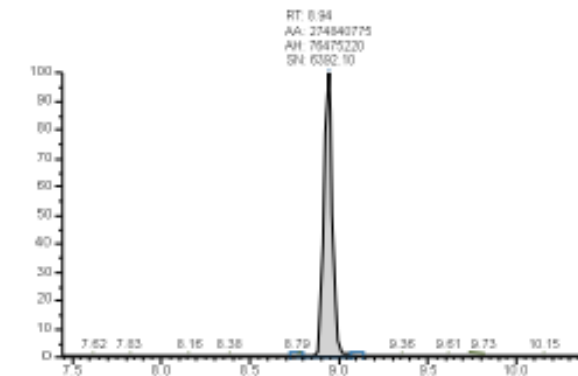
Résultats et Discussion – Poudres

Nom: MDMA-4-en-PINACA
RT: 8.94

Ion quantification: 358.220->213.100 m/z
Aire: 413951713

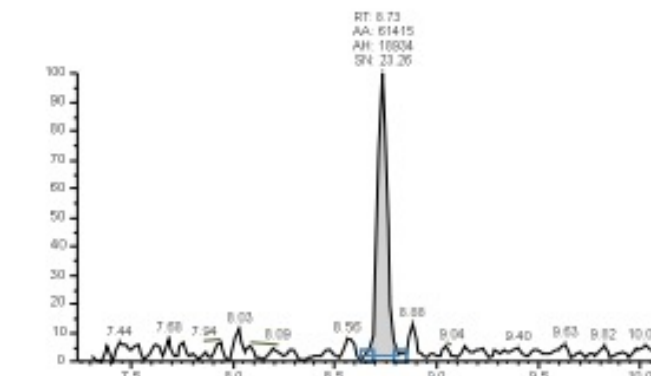


Ion confirmation: 358.220->298.200 m/z
Aire: 274840775

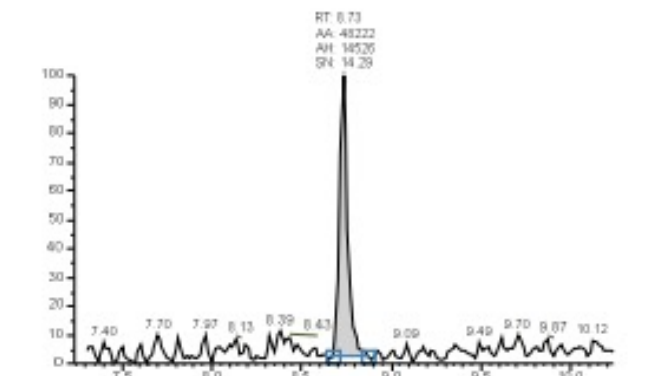


Nom: 4-fluoroADB
RT: 8.73

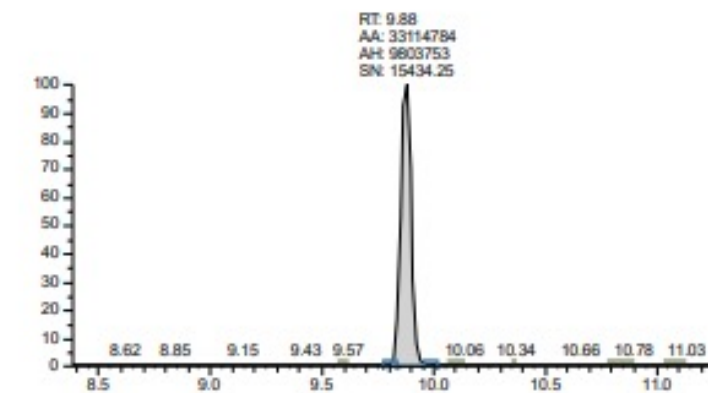
Ion quantification: 378.250->318.220 m/z
Aire: 61415



Ion confirmation: 378.250->233.100 m/z
Aire: 48222

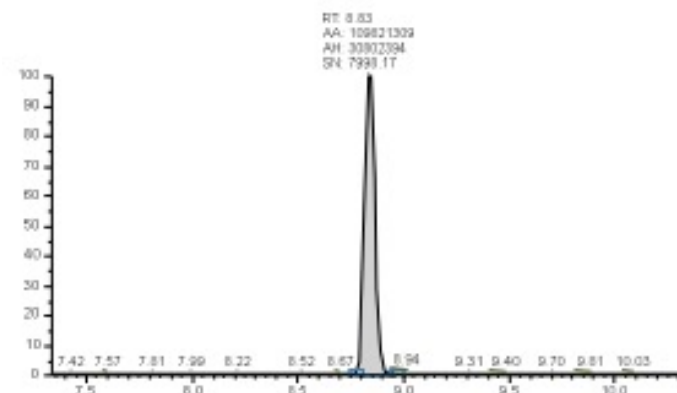


EI: JWH-018-d11
RT: 9.88

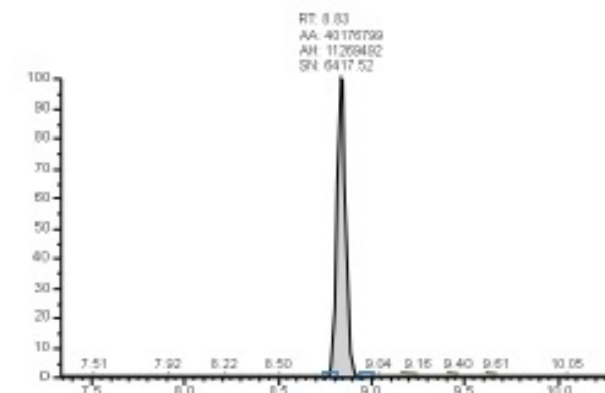


Nom: MDMA-BUTINACA
RT: 8.83

Ion quantification: 346.500->201.120 m/z
Aire: 109821309

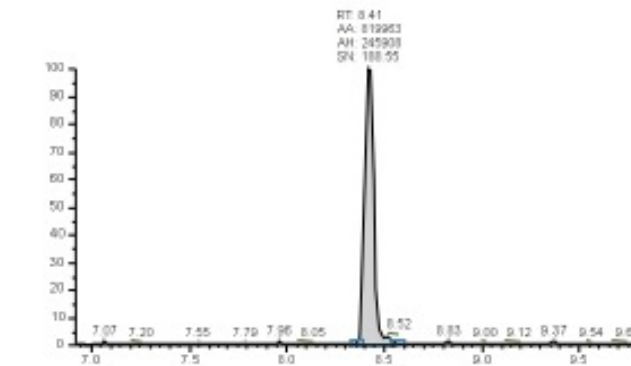


Ion confirmation: 346.500->144.800 m/z
Aire: 40176799

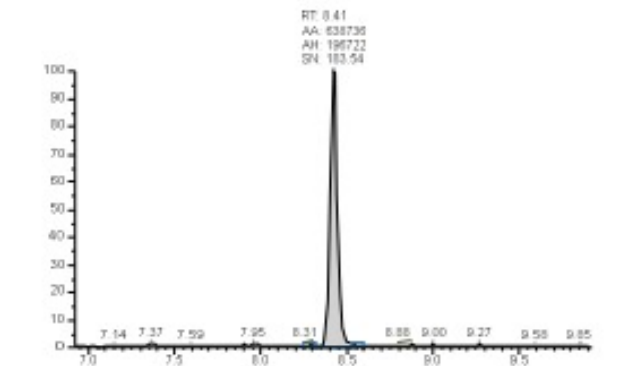


Nom: 4-fluoro-MDMB-butinaca
RT: 8.41

Ion quantification: 364.300->219.100 m/z
Aire: 819963

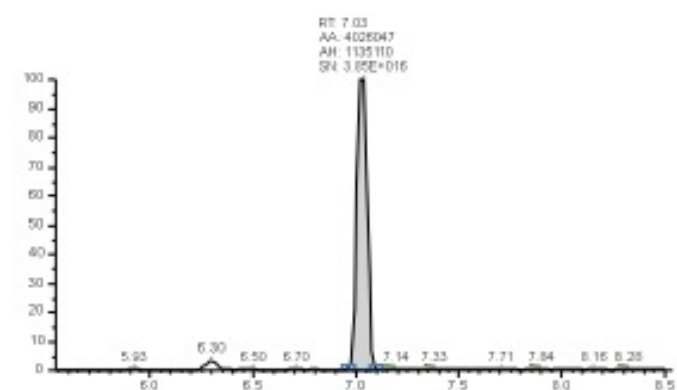


Ion confirmation: 364.300->304.100 m/z
Aire: 638736

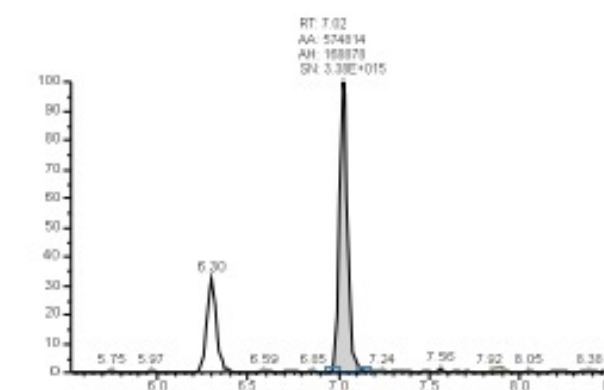


Nom: ADB-BUTINACA
RT: 7.03

Ion quantification: 331.120->201.130 m/z
Aire: 4026047

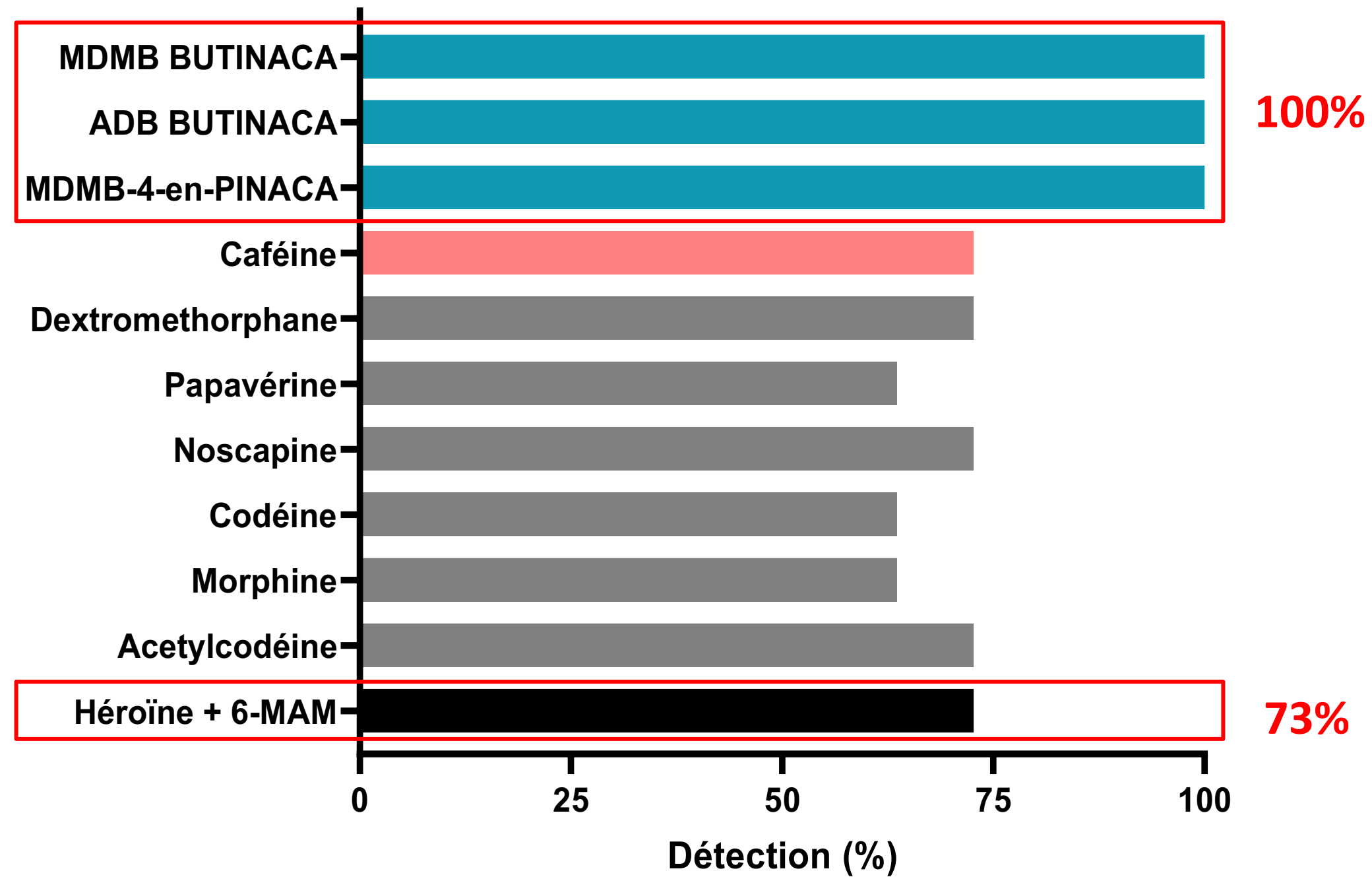


Ion confirmation: 331.120->286.200 m/z
Aire: 574814

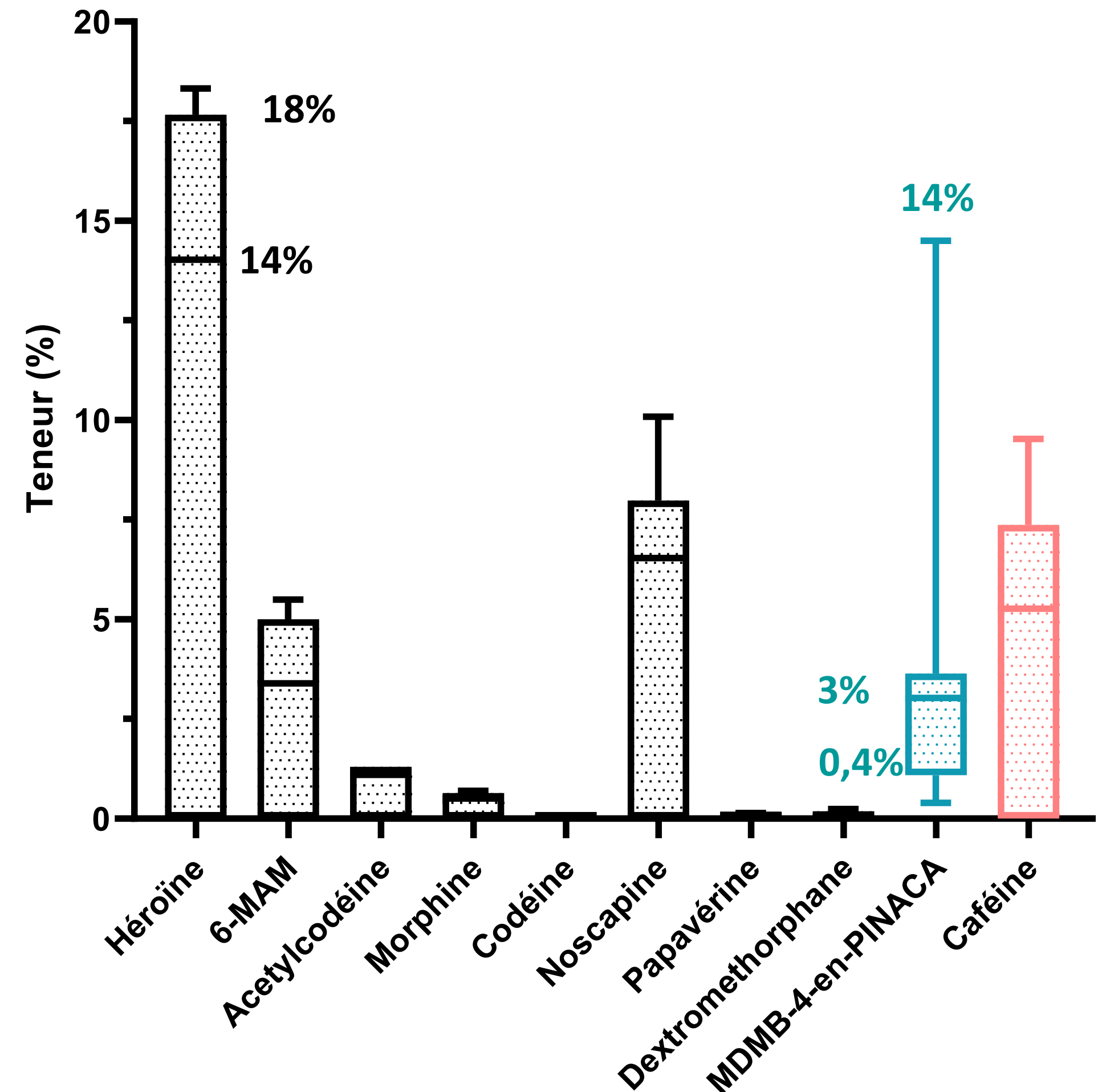


Résultats et Discussion – Poudres

Pourcentage de détection des substances actives dans les poudres analysées (n=11)



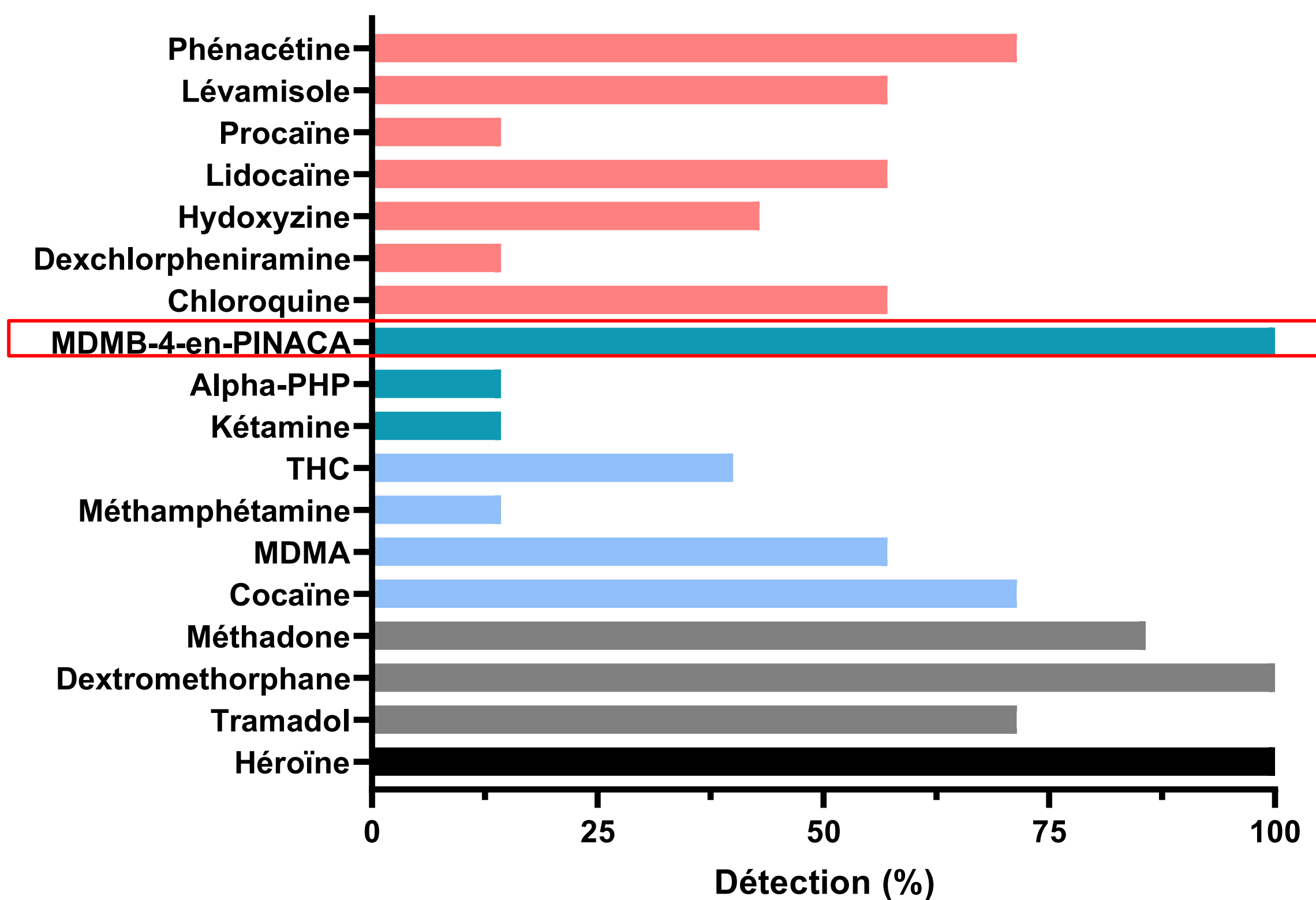
Statistiques des teneurs des poudres analysées (%) (n=11)



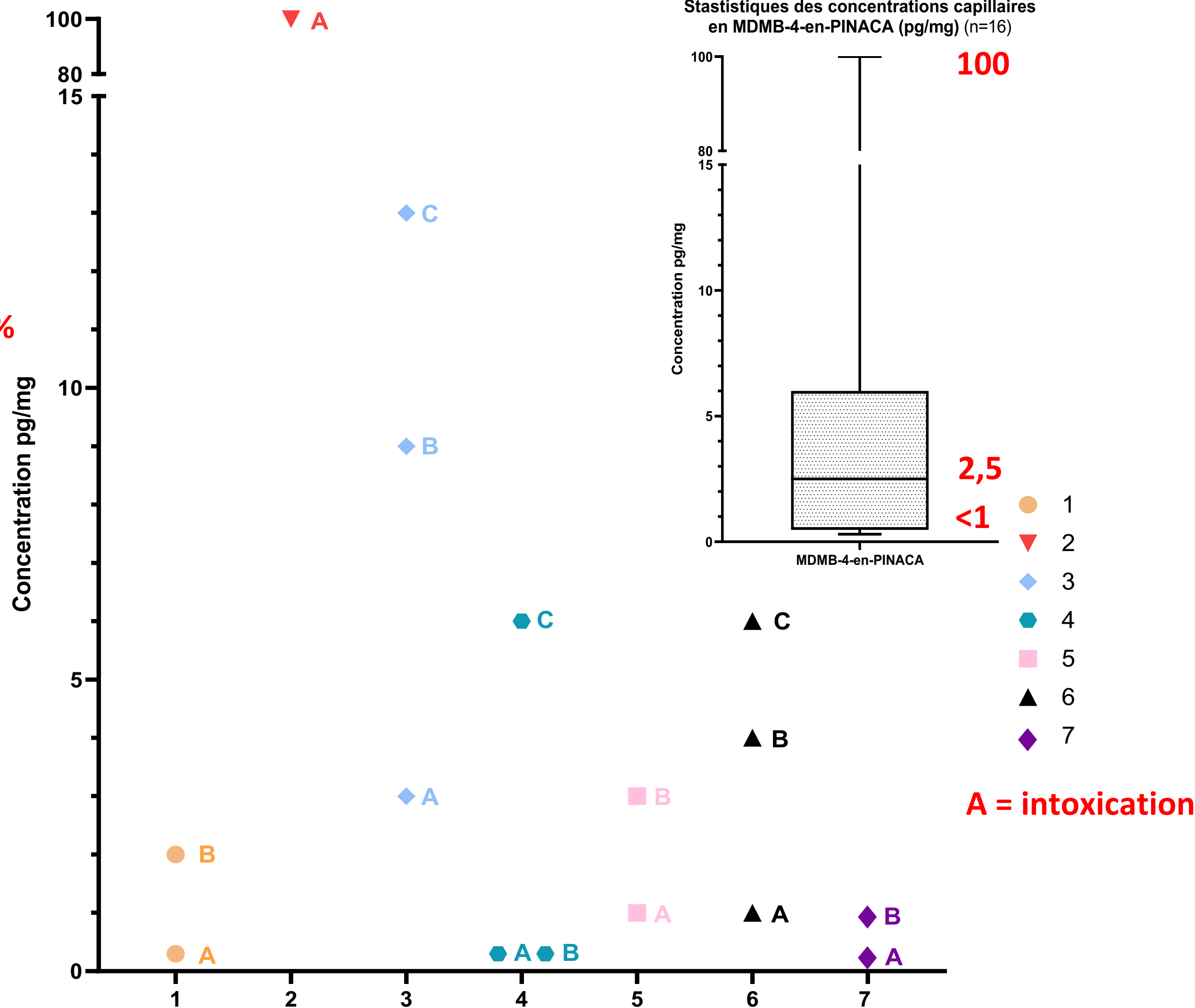
- MDMB-4-en-PINACA: 1^{ère} détection en 2017 en Allemagne (EMCDDA, 2020)
Un des CS les + retrouvés en UE (EMCDDA 2022)
- Adultération aux CS déjà décrite (Ershad et al., 2020): 5F-MDMB-PINACA (n=8)

Résultats et Discussion – Analyse capillaire

Pourcentage de détection des substances actives dans les cheveux analysés (n=7)



Concentrations capillaires en MDMB-4-en-PINACA (n=16)



- [C] faibles => exposition ponctuelle

Wang et al., 2022: [C]: 26,2-806 pg/mg (n=3)

Liying et al., 2022 [C]: 1,4-3395,2 pg/mg (n=45)

Résultats et Discussion – Effets, plasma, urines

“Un usager aurait vu des poulets partout autour de lui”

“J’ai eu l’impression que mon coeur allait s’arrêter”

“Je suis parti dans l’autre monde, j’ai vu dieu”

“Après une taffe j’ai senti que ma tête partait ailleurs”

“Même si tu me donnes 1000 euros, je ne veux plus jamais consommer ça”

- Effets indésirables graves rapidement après consommation (fumée, sniff, injectée): **hallucinations, tachycardie, dépression respiratoire, syndromes confusionnels, coma...**

- [C] pl: 0,7 ng/mL (H3)
- [C] ur: < 5 ng/mL (H10)

- [C] ur faibles => ½ vie courte (9 min)
métabolisation +++ => Recherche de métabolites
(Erol Ozturk and Yeter, 2021; Gu et al., 2022).

- 1 décès rapporté (Simon et al., 2023):
 - [C] sg périph : **7,2 ng/mL (J5)**
 - [C] ur: 0,4 ng/mL

THC-P : un dérivé semi-synthétique très puissant

F, 42 ans ayant consommé une résine (THC-P ?) achetée sur internet (cocorikush.fr)

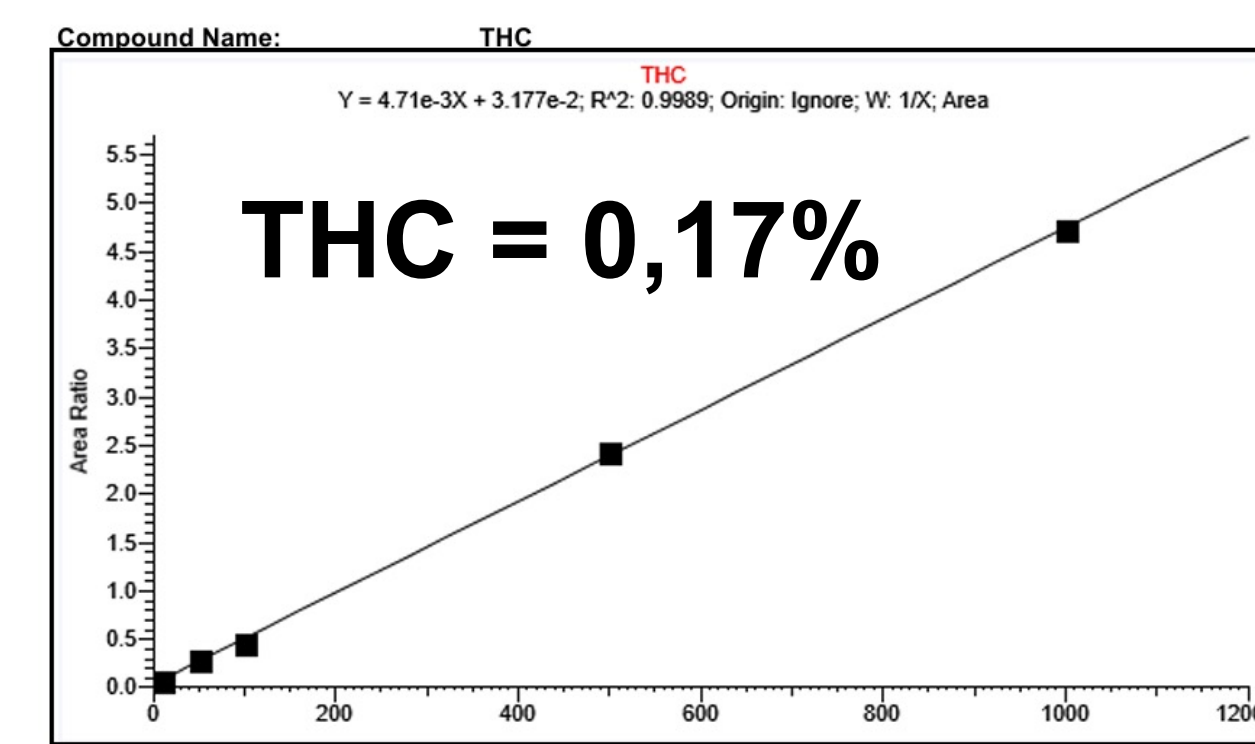
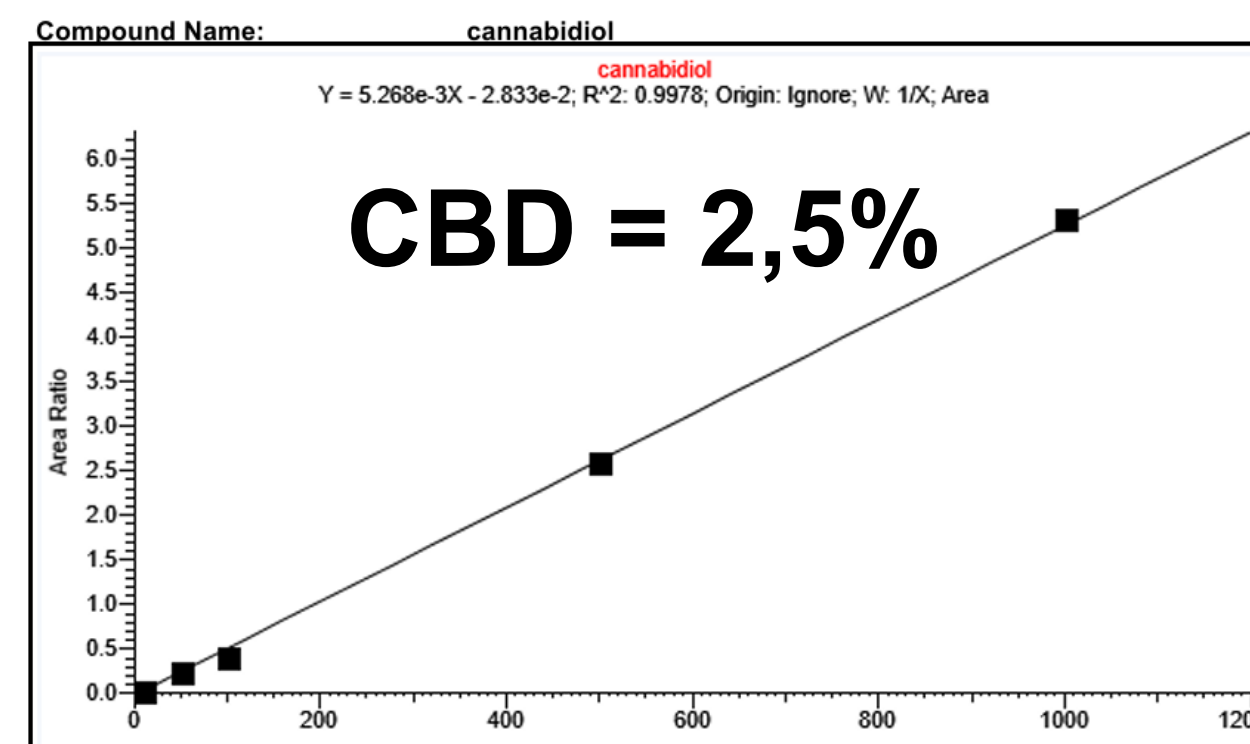
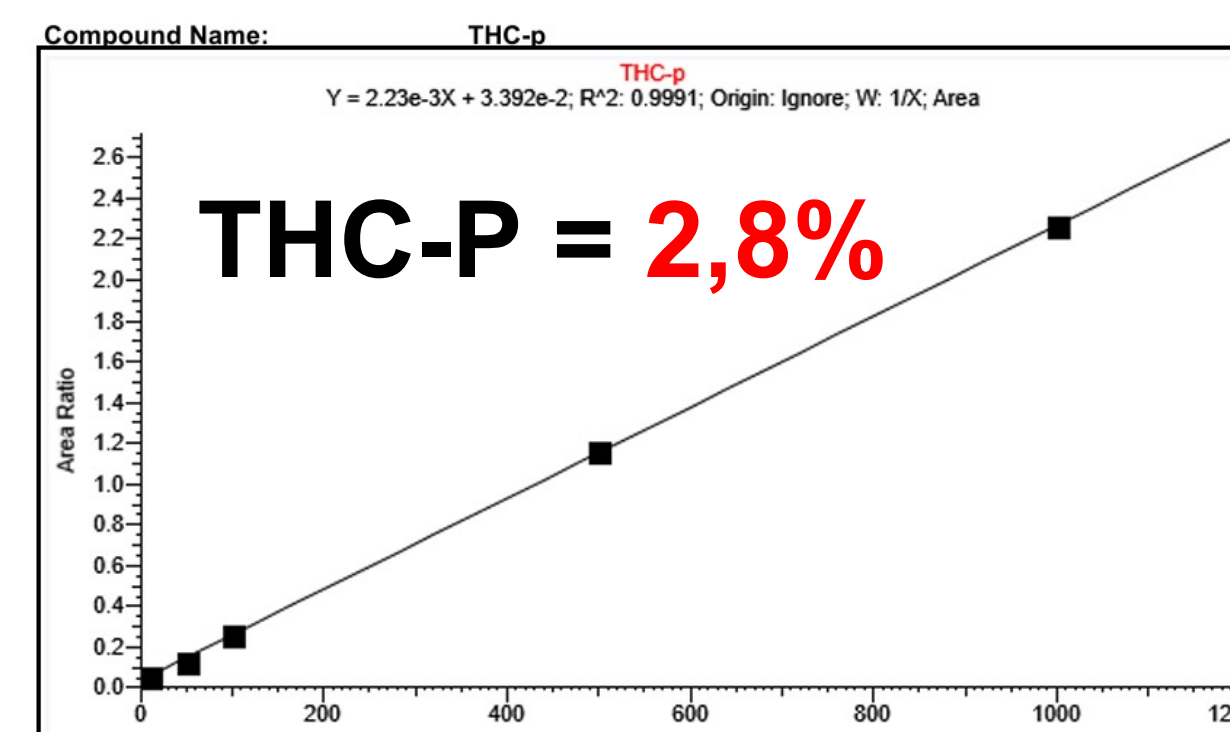
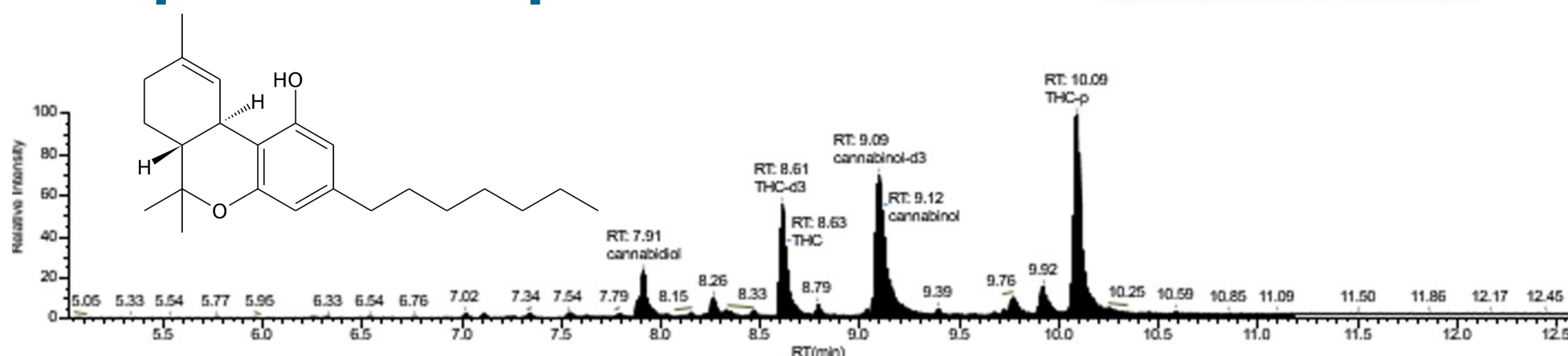
- Initialement : sensation de bien-être
- Puis : Fortes angoisses, fatigue, céphalées, vertiges, soif intense (bouche pâteuse)
- H12 : disparition de l'angoisse, mais persistance de maux de tête, fatigue, vision floue

La patiente décrit ces sensations comme une « gueule de bois », rapporte un vécu traumatique (ruminations anxieuses)

Sevrée de cannabis depuis 15j, elle avait switché vers le CBD qu'elle a également arrêté.

Dit n'avoir jamais ressenti un tel effet avec le cannabis et s'étonne qu'un tel produit soit « en vente libre »

(Source : CEIP Paris)



BIO MED 2024

LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

JEUDI 23 &
VENDREDI 24
MAI 2024

**Cannabinoïdes synthétiques et semi-synthétiques :
Mise au point**

MERCI POUR VOTRE ATTENTION

