



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

THESE n°27

THESE

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 28 avril 2023 par

M. OUILLON Jean-Michel

Né le 22 septembre 1991, à Sainte-Foy-Lès-Lyon (69)

LES CANNABINOÏDES DE SYNTHÈSE

JURY

Président du jury : M. ZIMMER Luc, Pharmacien, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Directeur de thèse : M. FOUILLET Bruno, Pharmacien, Professeur et Maître de Conférences des Universités

Autre membre du jury : Mr. CHAUVEL Romain, Pharmacien industriel – Marketing

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche	Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
Vice-Présidente de la Commission Formation	Céline BROCHIER
Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires	Jean François MORNEX
Directeur général des services	Pierre ROLLAND

SECTEUR SANTE

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est	Gilles RODE
Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Philippe PAPAREL
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Claude DUSSART
Doyen de l'UFR d'Odontologie	Jean-Christophe MAURIN
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)	Jacques LUAUTÉ
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales	Carole BURILLON

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET
Directeur de Polytech Lyon	Emmanuel PERRIN
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)	Michel MASSENZIO

Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)	Nicolas LEBOISNE
Directeur de l'Observatoire de Lyon	Bruno GUIDERDONI
Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)	Pierre CHAREYRON
Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP)	Rosaria FERRIGNO
Directrice du Département-composante Informatique	Saida BOUAZAK BRONDEL
Directeur du Département-composante Mécanique	Marc BUFFAT

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET PHARMACIE
GALENIQUE**

- **CHIMIE GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (PR)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)

- **CHIMIE ANALYTIQUE**

Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)
Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Madame Stéphanie BRIANCON (PR)
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU)
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)
Madame Eloïse THOMAS (MCU)

- **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH)
Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)

Thibault MASSIAS (ATER)°

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

Madame Valérie SIRANYAN (PR)
Madame Maud CINTRAT (MCU)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU-HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU-HDR)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**
Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)
Madame Claire GAILLARD (MCU)
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)
- **SANTE PUBLIQUE**
Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)
Madame Chloë HERLEDAN (AHU)

Maude BEAUDOIN (ATER)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (PR)
Madame Amanda GARRIDO (MCU)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
Monsieur Marc LEBORGNE (PR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)
Monsieur François HALLE (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)
Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)
Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)
Madame Delphine HOEGY (PHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**
 - Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)
 - Madame Léa PAYEN (PU-PH)
 - Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
- **PHYSIOLOGIE**
 - Madame Elise BELAIDI (PU)
 - Madame Kiao Ling LIU (MCU)
 - Monsieur Ming LO (MCU-HDR)
- **PHARMACOLOGIE**
 - Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)
 - Monsieur Michel TOD (PU-PH)
 - Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)
 - Monsieur Roger BESANCON (MCU)
 - Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH-HDR)
 - Madame Evelyne CHANUT (MCU)
 - Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
 - Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)
 - Monsieur David BARTHELEMY(AHU)
- **COMMUNICATION**
 - Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)
- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**
 - Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
 - Monsieur Vincent LESCURE (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
 - Madame Hortense PRELY (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**
 - Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
 - Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)
 - Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH-HDR)
 - Monsieur David GONCALVES (AHU)
- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**
 - Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)
 - Madame Sarah HUET (MCU-PH)
 - Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**
 - Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)
 - Madame Florence MORFIN (PU-PH)
 - Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)
 - Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)
 - Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
 - Monsieur Alexandre GAYMARD (MCU-PH)
 - Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)
 - Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)
 - Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**
Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**
Madame Pascale COHEN (PR)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)
Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Jordan TEOLI (AHU)
- **BIOLOGIE CELLULAIRE**
Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

PR : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
PHU : Praticien hospitalo-universitaire
MCU : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
HDR : Habilitation à Diriger des Recherches
AHU : Assistant Hospitalier Universitaire
ATER : Attaché temporaire d'enseignement et de recherche

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	p.13
LISTE DES TABLEAUX.....	p.15
LISTE DES FIGURES.....	p.16
LISTE DES ABBREVIATIONS.....	p.18
INTRODUCTION.....	p.20
PREMIERE PARTIE : LE CANNABIS.....	p.21
1.1 Histoire de l'usage du cannabis.....	p.21
1.2 Histoire de la prohibition du cannabis.....	p.22
1.3 Le cannabis en France et dans l'Union Européene.....	p.24
1.4 La consommation de cannabis en France.....	p.24
1.5 Le cannabis à usage thérapeutique en France.....	p.28
1.6 Expérimentations à l'étranger.....	p.30
a) Les conséquences en santé publique.....	p.31
b) Les conséquences économiques.....	p.33
1.7 Mécanismes d'action, effets et toxicité du cannabis.....	p.33
1.8 Le Sativex.....	p.38
DEUXIEME PARTIE : LES CANNABINOÏDES DE SYNTHÈSE.....	p.40
2.1 Description du phénomène des nouveaux produits de synthèse.....	p.40
2.1.1 Définitions.....	p.40
2.1.2 L'émergence des Nouveaux Produits de Synthèse.....	p.42

2.1.3	Le système de surveillance européen.....	p.43
2.1.4	Prévalence de consommation de NPS en Europe.....	p.44
2.1.5	Profil des usagers.....	p.45
2.1.6	Un nouveau marché.....	p.45
2.1.7	Les saisies de NPS au sein de l'Union Européen.....	p.46
2.1.8	Effets secondaires et toxicité des NPS.....	p.46
2.1.9	Conséquences sanitaires.....	p.48
2.2	Les cannabinoïdes de synthèse.....	p.49
2.2.1	Le SPICE ou la naissance des euphorisants légaux.....	p.49
2.2.2	Le JWH-018.....	p.51
2.2.3	Le CP 47,497.....	p.52
2.2.4	La famille JWH.....	p.54
2.2.5	Manuels d'utilisation des produits de type SPICE.....	p.59
2.3	Usage et réglementation des cannabinoïdes de synthèse en France, en Europe et dans le monde.....	p.61
2.3.1	Pays producteurs et consommateurs.....	p.61
2.3.2	Prévalence d'usage dans le monde.....	p.61
2.3.3	Prévalence d'usage en France et Europe.....	p.61
2.3.4	Législations internationales.....	p.65
2.3.5	Législation française.....	p.66
2.3.6	De nouveaux modes de consommation.....	p.66
2.4	Mécanismes d'action et affinité des cannabinoïdes de synthèse par rapport au THC.....	p.67
2.4.1	Mécanisme d'action.....	p.67
2.4.2	Constance d'inhibition des cannabinoïdes de synthèse pour le récepteur CB1.....	p.68
2.5	Pharmacocinétique des cannabinoïdes de synthèse.....	p.70

2.5.1 L'absorption du Δ 9-THC et des CS fumés par inhalation.....	p.70
2.5.2 Distribution du Δ 9-THC et des CS dans le corps humain.....	p.70
2.5.3 Métabolisme comparé entre le Δ 9-THC et les CS.....	p.71
2.5.4 Le métabolisme des CS.....	p.72
2.5.5 L'excrétion ou l'élimination.....	p.74
2.5.6 Exemple de la métabolisation du JWH-018	p.74
2.6 Effets et toxicité des cannabinoïdes de synthèse.....	p.77
2.6.1 Études précliniques sur les effets et la toxicité des CS chez les animaux.....	p.78
2.6.2 Effets des CS comparés au THC chez les primates non humains.....	p.78
2.6.3 Altération de la mémoire.....	p.79
2.6.4 Propriété anxiogène.....	p.80
2.6.5 Toxicité fœtale chez le rat.....	p.80
2.6.6 Toxicité du JWH-250 et du JWH-073 chez la souris.....	p.81
2.6.7 Toxicité du JWH-018 chez la souris.....	p.82
2.6.8 Effets indésirables liés à la consommation de CS chez l'Homme	p.86
2.6.9 Étude de cas sur les effets psychotiques liés à la consommation de CS.....	p.86
2.6.10 La prise en charge hospitalière de la psychose induite par les CS...p.89	
2.6.11 Les symptômes psychotiques induits par la consommation de CS.....	p.90
2.6.12 Prise en charge de la dépendance lié aux CS – Cas de la Nouvelle- Zélande.....	p.91
2.7 Effets thérapeutiques des cannabinoïdes de synthèse.....	p.96
2.7.1 Action des CS sur la transmission de la douleur et de sa perception.....	p.97
2.7.2 Le Dronabinol ou Marinol.....	p.98
2.7.3 Le Nabilone ou Césamet.....	p.99

CONCLUSION.....p.101
BIBLIOGRAPHIE.....p.105

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A Monsieur Luc Zimmer,

Pour avoir accepté la présidence de cette thèse, veuillez recevoir l'expression de mon profond respect.

A Monsieur Bruno FOUILLET,

Pour m'avoir accompagné tout au long de cette thèse, pour l'intérêt que vous avez porté à cette dernière. Je salue votre patience, bienveillance et vos conseils. Je vous remercie sincèrement et je vous souhaite une très bonne retraite.

A Monsieur Romain CHAUVEL,

Pour m'avoir épaulé durant cette épreuve de rédaction. Je te prie d'accepter mes sincères remerciements.

A ma famille,

Pour mes grands-parents,

J'aurais aimé que vous assistiez à cette soutenance. Cette thèse vous est dédiée. J'espère que vous êtes fiers de ce que je suis en train de réaliser, tout cela est pour vous.

Pour ma Mère,

Merci de m'avoir soutenu et épaulé pendant toutes ces années d'études, que soit un soutien aussi émotionnel que financier. Merci de m'avoir donné l'ambition et la possibilité de faire des études. Tu as toujours eu foi en moi. Encore merci.

Pour mon Père,

Merci pour ton soutien.

Pour mon Frère,

Merci de m'avoir supporté toutes ces années ahah

Aux camarades d'études, à ceux toujours présents et aux oubliés....

Merci pour avoir joué un rôle plus ou moins grand (#fichesderévisions) dans l'obtention de ce double diplôme : Elodie, Floriane, Léa, Solène, Pauline, Guillaume, Camille (Med), Alice, Pierre, Jodie, Eugénie, Léo, Issam, Romain, Lola, Juliette, Arthur, Robin, Camille (SF), Lélia... Santé ;)

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Classification des CS en fonction de leur structure chimique (92).....p. 60

Tableau 2 - Affinité des cannabinoïdes de synthèse pour les récepteurs CB1 (71)

.....p.69

LISTE DES FIGURES

Figure 1- Consommations en France depuis les années 1990. Source : ANSM.....	p.25
Figure 2 - Usages de cannabis en Europe parmi les 15-34 ans (%) en 2017. Source : ANSM.....	p.26
Figure 3 - Estimation de la consommation de cannabis dans l'Union Européen en 2022. Source : OEDT.....	p.27
Figure 4 - Évolution de l'usage récent de cannabis - COLORADO et ETAT DE WASHINGTON (31).....	p.31
Figure 5 - Structure moléculaire du Δ^9 -THC. Source : OEDT.....	p.38
Figure 6 - Structure moléculaire du JWH-018. Source : OEDT.....	p.52
Figure 7 - Structure moléculaire du CP 47,497. Source : OEDT.....	p.53
Figure 8 – Structure moléculaire du HU-210. Source : OEDT.....	p.54
Figure 9 - Structure moléculaire du JWH-250. Source : OEDT.....	p.55
Figure 10 - Présentation et packaging des produits de type SPICE. Source : DEA.....	p.57
Figure 11 - Les CS sont vendus comme de l'encens aux consommateurs. Source : OEDT.....	p.57
Figure 12 - Détection de nouveaux cannabinoïdes synthétiques entre 2005 et 2020 en Europe. Source : OEDT.....	p.64
Figure 13 – Nombre de NPS détectés pour la première fois en Europe entre 2011 et 2021. Source : OEDT.....	p.65
Figure 14 – Évolution des concentrations de THC dans le corps humain au cours du temps (73)	p.71
Figure 15 - Métabolisation du THC (75)	p.72
Figure 16 - Métabolisation des cannabinoïdes de synthèse (71)	p.73
Figure 17 - Métabolisation du JWH-018 (74)	p.76
Figure 18 - Conditionnement interne et externe du Dronabinol ou Marinol (97) ...	p.98

Figure 19 - Conditionnement interne et externe de Nabilone ou Césamet (97)...p.100

LISTE DES ABREVIATIONS

AEA : Anandamide

AMPc : AMP cyclique

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ARNm : ARN messenger

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

BDNF : Facteur neurotrophique issu du cerveau

CS : Cannabinoïdes de synthèse ou synthétique

CBD : Cannabidiol

CBG : Cannabigérol

RCB1 : Récepteur de type CB1

RCB2 : Récepteur de type CB2

CBC : Cannabichromene

CYP: Cytochrome

DGL : Diacylglycerol lipase

EMCDDA : Observatoire européen des drogues et des toxicomanies

FDA : Food and Drug Administration

IL : Interleukine

MAGL : Monoacylglycérol lipase

OEDT : Observatoire européen des drogues et des toxicomanies

OFDT : Observatoire français des drogues et des toxicomanies

PUI : Pharmacie à usage intérieur

SEC : Système endocannabinoïde

SNC : Système nerveux central

THC : Tétrahydrocannabinol

UE : Union Européenne

USA : United States of America

2-AG : 2-arachidonoylglycérol

INTRODUCTION

C'est au début des années 2000, que beaucoup de services d'urgences en Europe témoignent de l'arrivée d'un nouveau type de patients. La plupart sont jeunes, ils doivent être hospitalisés et présentent des symptômes récurrents : paralysie, tachycardie, détresse respiratoire, crise de paranoïa, hallucinations ou encore psychose.

Les résultats des analyses toxicologiques s'avèrent négatifs aux stupéfiants.

Force est de constater qu'aucun protocole de prise en charge ne correspond à ces patients.

Il s'agit en fait de consommateurs de « cannabis légal » acheté librement et en toute impunité sur Internet. Personne ne pourra dire avec exactitude la nature des principes actifs contenus dans ces produits décrits à l'époque comme légaux.

La finalité de cette thèse est de répondre à ces interrogations :

- Quelle est l'ampleur de ce phénomène et des niveaux de consommation dans notre pays et dans l'Union Européenne ?
- Quelle est la nature exacte des principes actifs de ces produits décrits comme du cannabis légal ?
- Quels sont les risques liés à leur consommation à court et à long terme ?
- Comment est-il possible d'en commander librement sur Internet malgré les lois et politiques antidrogues françaises et internationales ?

Dans une première partie, il s'agira de comprendre la place occupée par le cannabis traditionnel sur le marché illicite des substances psychoactives en France et en Europe.

Dans une seconde partie, nous nous pencherons sur l'étude du phénomène du cannabis légal avec l'émergence du SPICE, ce qui nous amènera plus largement vers les cannabinoïdes de synthèse, leurs mécanismes d'action, leurs effets et leurs toxicités sur l'animal et l'Homme.

PREMIER PARTIE : LE CANNABIS

I.1 Histoire de l'usage du cannabis

Le cannabis est probablement l'une des plus anciennes plantes connues et domestiquées par l'homme. Ses propriétés pharmacologiques et psychoactives sont découvertes au fil des âges par ses utilisations à la fois thérapeutiques et religieuses.

Les plus anciennes preuves d'une utilisation du cannabis sont retrouvées dans une tombe chinoise vieille de 2 700 ans (1). Plusieurs théories suggèrent son apparition préhistorique à la fois au Japon et en Europe de l'Est entre -11 500 et -10 200 ans (2).

Depuis l'antiquité orientale, le cannabis est mentionné dans l'un des plus anciens écrits religieux datant de -5 000 avant J.-C., l'*Atharva Veda* (3).

Utilisé pour ses propriétés anti-inflammatoires dès l'Égypte Antique, il est mentionné dans *le papyrus d'Ebers* rédigé en -1 550 avant J.-C., où il côtoie mandragore, opium et jusquiame (3).

L'Empire Chinois connaît depuis longtemps cette plante, son commerce était d'ailleurs lourdement taxé. Au 3ème siècle, le chirurgien Hua Tuo (141-208) utilisait le cannabis comme anesthésiant pour réaliser ses opérations. Il mélangeait la plante avec du vin pour obtenir un breuvage antalgique, le "*Mafo Sam*". Ce dernier soulageait les douleurs rhumatismales et celles associées à la crise de goutte.

Le chirurgien utilisait aussi ce traitement contre les maladies mentales grâce aux propriétés psychoactives du cannabis (3).

Pour preuve dans la pharmacopée chinoise, le terme anesthésie (麻醉) est construit à partir de l'idéogramme du chanvre et de l'ivresse (4).

En Occident, le cannabis est hérité de la médecine grecque grâce à l'ancienne tradition égyptienne. Le médecin grec *Galien* (131-201) avertit des dangers liés à un usage excessif de la plante et y décrit la composition de galette soporifique (3).

Pline l'ancien mentionne le chanvre dans son livre *Histoire Naturelle* (6).

Au Moyen-âge, les sciences médicales sont éclipsées par un obscurantisme ambiant, ce sont les sociétés musulmanes qui répandent l'usage thérapeutique du cannabis grâce à leurs traités médicaux (7).

Dans l'occident du 19^e siècle, la plante fait l'objet d'un intérêt scientifique grandissant où les notions d'intoxication aiguë et chronique apparaissent. Son utilisation est essentiellement récréative car il n'existe aucune réglementation législative.

Ainsi plusieurs grands artistes de ce siècle utilisent les propriétés de la plante pour stimuler leurs créativité : Théophile Gautier, Edgar Poe, Delacroix, Baudelaire ou encore Balzac (3).

Parallèlement, le cannabis est utilisé sous forme de teinture notamment par le laboratoire pharmaceutique Eli Lilly and Company (8). Elle devient l'un des médicaments les plus vendus par les pharmacies d'officine d'Europe et des États-Unis, avant l'apparition de l'acide acétylsalicylique, sous le nom commercial aspirine en 1899 par le Laboratoire Bayer (9).

L'utilisation du cannabis par différentes sociétés humaines au cours des civilisations n'est plus à démontrer. Malgré cela, cette plante sera prohibée au début du XX^e siècle, ce qui influencera fortement son utilisation thérapeutique, sa réputation et sa popularité dans nos sociétés occidentales actuelles.

I.2 Histoire de la prohibition du cannabis

Au début du 20^{ème} siècle, le cannabis et ses usagers sont stigmatisés d'abord aux États-Unis, notamment à des fins économiques, idéologiques et politiques.

La loi fédérale de 1937, le *Marihuana Tax Act* est à l'origine d'une des politiques antidrogues la plus répressive du monde. Elle impose de lourdes taxes à l'ensemble des acteurs de la filière du cannabis : producteurs, importateurs, industriels, commerciaux et prescripteurs (médecins, dentistes et vétérinaires). Tout usage sortant de cette stricte réglementation est lourdement puni par des fortes amendes et des

années de prisons excessivement longues. Le but est de dissuader les criminels de créer un marché noir avec des prix plus faibles et une qualité médiocre (10).

En 1937, l'article "*Marijuana, Assassin of Youth*" est publié dans *The American Magazine*. Il s'agit de distiller la peur et la méfiance dans l'opinion du grand public pour établir les bases d'une politique de prohibition du cannabis.

L'article contient la liste d'une série de crimes violents mettant en cause le cannabis (11).

Après deux décennies d'une guerre antidrogue sans fin, le nombre de délinquants toxicomanes sera multiplié par 12 au sein des prisons américaines (11). En 1971, le 37^e président des États-Unis, Richard Nixon déclare une nouvelle fois une guerre délinquants toxicomanes (11).

L'une des conséquences de cette politique de prohibition est la forte augmentation de la consommation dans les années 60-70. L'usage de la plante est alors banalisé, surtout au sein de mouvements comme *Peace and Love* ou encore *The Flower Power* (3).

Au début des années 2000, les conséquences de loi de 1937 sont encore notoires.

La consommation de cannabis ne ralentit pas, elle est reconnue comme un problème de santé publique avec des consommateurs de plus en plus jeunes. Les méthodes de consommation évoluent comme l'inhalation avec des pipes à eau. De nouvelles espèces hybrides de cannabis issues du croisement de plusieurs variétés ont des concentrations en THC de plus en plus élevées, les effets sont de plus en plus puissants (3).

L'engouement des patients et le succès commercial de certains produits à base de cannabis s'expliquent, d'une part, à cause des mécanismes d'action induits par les principes actifs synthétisés par le cannabis sur le système endocannabinoïde (SEC) du corps humain, d'autre part, à cause du phénomène de dépendance engendré par des consommations répétées de ces produits.

I.3 Le cannabis en France et dans l'Union Européenne

En France, la pénalisation du cannabis comme substance psychotrope illégale commence dès 1916. L'importation, la production et la consommation de la plante deviennent alors complètement interdites sur tout le territoire.

Cette loi sera renforcée successivement en 1922 puis en 1939 pour devenir l'une des plus répressives d'Europe (13). Ainsi, l'article L3421-1 (14) du Code de Santé Publique devient une des armes législatives dans la lutte anti-drogue :

« L'usage illicite de l'une des substances ou plantes classées comme stupéfiants est puni d'un an d'emprisonnement et de 3 750 euros d'amende. »

Plus d'un siècle après la mise en application de cette nouvelle politique, il est intéressant d'étudier la consommation, la production et l'importation de cannabis dans l'Hexagone.

Un état des lieux de la consommation de cannabis en France (15) a été effectué par le Comité spécialisé scientifique temporaire, en fin d'année 2018 : 17 millions d'expérimentateurs de cannabis avec au moins une expérimentation au cours de leur vie, 5 millions d'usagers avec au moins un usage au cours de l'année et 700 000 usagers quotidiens.

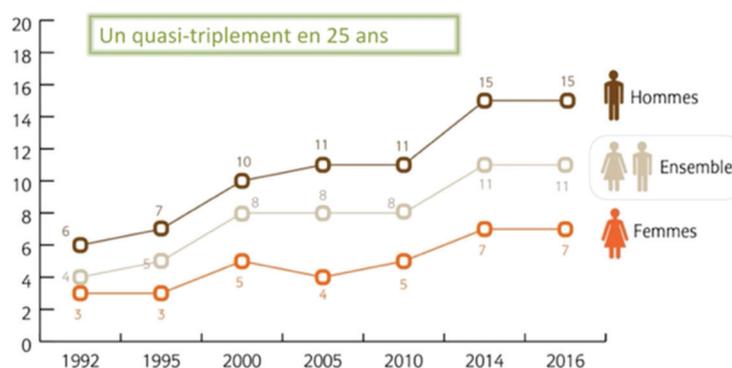
Le cannabis obtient donc la première place de première substance psychoactive illégale consommée, mais toujours derrière les substances légales comme l'alcool et le tabac.

I.4 La consommation de cannabis en France

Depuis 1990, une tendance haussière est observée par l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT), en termes de consommation de cannabis dans la population française. L'expérimentation chez les 18-64 ans a évolué de 33 % à 45 % de 2010 à 2017, soit +12 % en 7 ans (17). Cette augmentation de consommation est observée dans tous les groupes d'âge, mais plus particulièrement pour les 35 ans et plus. L'âge moyen de consommation n'évolue pas entre 2000 et 2017 pour se situer vers **15,3 ans** (15). En 2017, 39 % des adolescents ont déjà fumé au moins une fois du cannabis au cours de leur vie (16).

Forte progression des consommations depuis les années 1990

Evolution de l'usage de cannabis dans l'année



Source : Baromètres santé 1992-2016, Santé Publique France, exploitation OFDT

CSST « évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France »
Séance du 10 octobre 2018

Ivana OBRADOVIC
Directrice adjointe de l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT)

Figure 1 : Consommations en France depuis les années 1990

Selon l'OFDT, l'usage du cannabis au cours de l'année 2017 pour les 15-34 ans est supérieur à 15 % en France. Au sein de l'Union européenne (UE), certains pays ont des niveaux de consommation semblables à celui de l'hexagone, mais la plupart ont des réglementations différentes, ce qui rend difficiles les comparaisons.

En Espagne, l'usage du cannabis récréatif est décriminalisé, son usage privé n'est pas illégal. De plus, la consommation, la culture et la distribution sont autorisées au sein des 1 600 clubs sociaux cannabiques à travers le pays. Environ 18,3 % de la jeune population (15-34 ans) consomme du cannabis en 2017 (17).

Aux Pays-Bas, la loi rend le cannabis illégal. Néanmoins, sa consommation est tolérée sauf à l'intérieur de l'espace public, même si l'usage et la vente sont illégaux, elle est également tolérée dans les coffee shops où le gouvernement tente d'encadrer un marché du cannabis récréatif décriminalisé en limitant l'accès aux touristes étrangers. Le cannabis médical y est autorisé depuis 2003. Parmi la population des 15-34 ans, environ 15,7 % consomme du cannabis (18).

En Italie, la possession et la vente de cannabis sont illégales, mais paradoxalement pas son usage.

Le cannabis médical a été légalisé en 2007, uniquement pour certaines pathologies. Environ 20,7 % de la population des 15-34 ans affirme consommer du cannabis en 2017 (19).

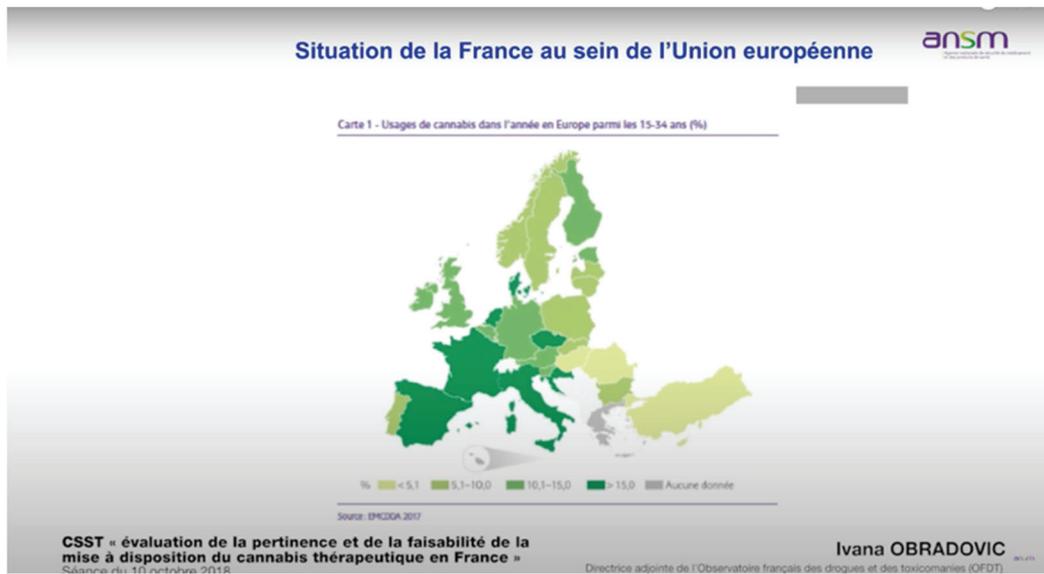


Figure 2 : Usages de cannabis en Europe parmi les 15-34 ans (%) en 2017

L'implantation et la diffusion du cannabis touchent aussi les autres pays européens. L'hexagone est en tête en termes d'usage dans l'année selon le rapport 2019 de l'OFDT (16). En effet, 17 % des 15-16 ans ont consommé du cannabis au cours de l'année, contre 7 % en moyenne en Europe. Pour être plus précis, la France est suivie par l'Italie (15 %), l'Espagne (14 %), et la République Tchèque (13 %) (15).

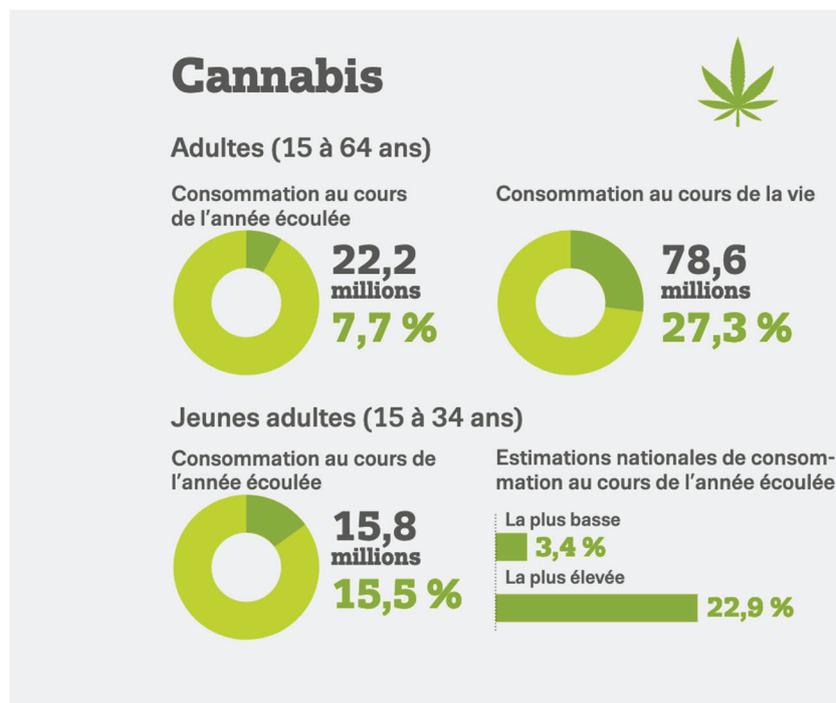


Figure 3 : Estimation de la consommation de cannabis dans l'UE en 2022

Selon l'Observatoire Européen des drogues et des toxicomanies (EMCDDA), la France est le pays en Europe qui a la plus forte prévalence en termes de consommation de cannabis au cours de la vie, soit environ 45 % en 2020 (20).

À noter que pour l'année 2020, les taux moyens en THC pour les fleurs de cannabis est d'environ 11 %, tandis que pour la résine de cannabis elle est d'environ 21 %.

Pendant l'année 2020, les deux confinements successifs liés à la pandémie de COVID-19 ont provoqué une forte réduction du trafic sur les grands axes de communication terrestres des pays d'Europe où circule le trafic de cannabis. Selon le ministère de l'Intérieur, une diminution des saisies de 58 % a été observée entre mars 2019 et mars 2020, avec un effet rebond de l'offre et de la consommation (herbe et résine) dès la fin du confinement en avril 2020 (25). Cette période a provoqué une numérisation accélérée du marché des drogues en général, avec une offre qui utilise les réseaux sociaux et les messageries cryptés pour la promotion de leurs marchandises illicites (21).

Les confinements ont provoqué une désorganisation du marché européen, les cultures venant des Balkans et la résine marocaine se font remplacer par une culture de plus en plus domestique, plus exactement en provenance d'Espagne (21).

En 2020, 584 tonnes de résines de cannabis ont été confisquées dans l'UE au cours de 86 000 saisies, soit une augmentation de 26 % par rapport à 2019. La même année, 155 tonnes d'herbe de cannabis ont été saisies, soit une augmentation de 19 % par rapport à 2019 (21).

Une évolution de la loi sur les stupéfiants a été mise en application en septembre 2020 en France (23), toujours dans un objectif de prohibition. La mise en place d'une amende forfaitaire de 200 €, elle est minorée à 150 € et majorée à 450 €.

Le 25 octobre 2019, l'Assemblée nationale vote un amendement pour l'expérimentation du cannabis thérapeutique en France (24). Cette expérimentation s'inscrit dans le projet de budget de la Sécurité Sociale, considérant le cannabis comme une thérapie potentielle.

I.5 Le cannabis à usage thérapeutique en France

Ce projet d'expérimentation mis en place et encadré par l'ANSM, permet de tester un circuit de mise à disposition de cannabis thérapeutique à l'intention des patients.

Ce circuit est similaire à celui des médicaments, avec une prescription par les médecins, une délivrance par les pharmaciens, un approvisionnement par des producteurs certifiés et un suivi des patients.

L'objectif de ce projet n'est pas d'évaluer l'efficacité du cannabis thérapeutique pour certaines pathologies, mais de vérifier la pertinence, la faisabilité, l'efficacité et la sécurité d'utilisation du cannabis thérapeutique avec une possible généralisation à l'ensemble du territoire (25). Depuis juillet 2021, l'ANSM a autorisé 104 pharmacies à usage intérieur (PUI) et 98 officines à délivrer ce traitement expérimental (26).

Cette expérimentation d'une période de deux ans concerne environ 3 000 patients. Ils seront traités et suivis pendant au moins 6 mois, tant que leur traitement est efficace et bien toléré. Ce traitement n'est pas envisagé comme un traitement de

première intention, mais en complément ou en remplacement de certaines thérapeutiques (27).

Cinq situations cliniques ont été retenues comme pertinentes par le comité scientifique et l'ANSM : douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies accessibles (médicamenteuses ou non), certaines formes d'épilepsies sévères et pharmaco-résistantes, certains symptômes rebelles en oncologie liés au cancer ou à ses traitements, spasticité douloureuse de la sclérose en plaques ou d'autres pathologies du système nerveux central et les situations palliatives (27).

La prescription initiale sera sécurisée par des médecins volontaires, formés au préalable et exerçant uniquement dans des centres de référence. La décision d'inclusion d'un patient ou non dans l'expérimentation relève exclusivement de la décision du médecin de la structure de référence et du consentement du patient.

Plusieurs formes sont disponibles et peuvent être prescrites par les médecins, les médicaments sous forme d'huile par voie orale et les fleurs séchées par inhalation.

Différents ratios THC/CBD sont disponibles, soit THC ou CBD dominant, soit un ratio équilibré entre les deux molécules (27).

La dispensation est déjà effectuée par certaines officines de villes et les pharmacies à usage intérieur, les pharmaciens ont une formation obligatoire pour dispenser ce traitement. Le cannabis et l'ensemble de ces dérivés sont considérés comme des médicaments stupéfiants. Ils sont prescrits sur des ordonnances sécurisées, renouvelables tous les 28 jours (28) et stockés dans des coffres en PUI et en officine. Une inscription du patient au registre national électronique de suivi est obligatoire pour permettre un meilleur suivi, comme la détection d'effets indésirables (27).

L'usage du cannabis médical fait l'objet de contre-indications : les patients ayant des antécédents de troubles psychotiques, une insuffisance rénale sévère, une insuffisance hépatique sévère et les maladies ou antécédents de troubles cardiologiques ou cérébrovasculaires sévères (28).

Au cours de l'expérimentation, les données des patients seront collectées. Plusieurs items seront abordés comme les délais pour obtenir une première

consultation ou ceux de dispensation. L'objectif étant d'évaluer la faisabilité du circuit du cannabis thérapeutique et son adhésion par les patients (28).

La réflexion de l'ANSM sur cette expérimentation du cannabis thérapeutique a été motivée par trois facteurs principaux : des données scientifiques convergentes sur l'utilité du cannabis dans certaines pathologies, une demande grandissante de la part des patients et un usage médical du cannabis dans plusieurs pays : Israël, le Canada, 33 États aux États-Unis (27) et 17 pays de l'UE (29).

Dans l'UE, certains pays sont plus tolérants que d'autres sur la question de la consommation du cannabis, elle est considérée comme une infraction pénale dans 14 pays. Seulement deux pays ont légalisé puis encadrer la consommation du cannabis pour les adultes, les Pays-Bas en 1976 et l'Espagne en 2002. Tandis que le Portugal a dépénalisé l'usage de toutes les drogues depuis 2001 (30).

I.6 Expérimentations à l'étranger

Certains pays ont légalisé la production, la distribution et la vente de cannabis depuis plusieurs années. C'est le cas de l'Uruguay qui a dépénalisé l'usage récréatif de cannabis en 1974 et décriminaliser la possession de petites quantités à usage personnel l'année suivante. Aux États-Unis, les deux états de Washington et du Colorado ont respectivement légalisé le cannabis thérapeutique en 1998 et en 2000. Depuis juillet 2014, la consommation de cannabis est complètement légale.

Les objectifs de ces nouvelles réglementations sont aussi très différents pour les deux pays. Les États nord-américains ont souhaité créer un nouveau secteur économique dans un cadre concurrentiel et professionnalisé. Il s'agit de diminuer les coûts liés à une prohibition coûteuse et ainsi d'engendrer de nouvelles recettes fiscales. Cet argent servira à financer des programmes d'éducation, de prévention et de recherche.

L'Uruguay a voulu légaliser le cannabis récréatif afin de lutter contre les violences liées au trafic, assurer la sécurité des consommateurs avec un produit contrôlé et de qualité, et réduire l'offre du marché illégale.

L'ensemble de ces conclusions sont issues de l'analyse comparée des expériences de régulation Cannalex (31).

a) Les conséquences en santé publique

Aux États-Unis, une augmentation de la prévalence d'utilisation est observée chez les jeunes adultes, les utilisateurs réguliers et occasionnels de plus de 18 ans.

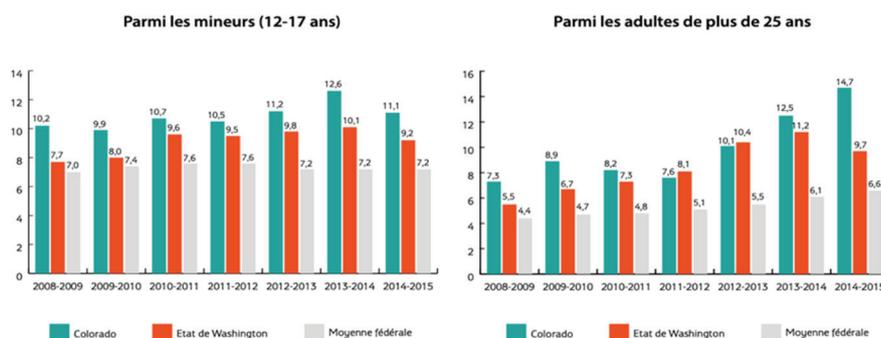
On observe une stabilisation, voire une baisse de la consommation pour les moins de 18 ans dans les deux états.

Depuis la légalisation, l'état du Colorado connaît une hausse d'environ 33 % pour les niveaux d'usage entre 2012-2013 et 2014-2015. Cet état est devenu le premier du pays en termes d'usage récent toute catégories d'âges confondus (mineurs, jeunes adultes et plus de 25 ans).

Pour l'état du Washington, la consommation de cannabis est restée stable dans la population, sauf pour les plus de 25 ans.

Cette augmentation est accompagnée d'une hausse des cas d'hospitalisations pour intoxications aiguës. Une consommation non maîtrisée de *edibles* (cannabis comestible par voie orale) par les touristes, les plus jeunes et les plus âgées explique en partie cette hausse.

Évolution de l'usage récent de cannabis (dans le mois) - Colorado et État de Washington



Source : NSDUH, SAMHSA

Figure 4 : Evolution de l'usage récent de cannabis – COLORADO et ETAT DE WASHINGTON

Une autre conséquence d'un marché privé libéral est l'élargissement de l'offre de produits à base de cannabis dans les magasins spécialisés : alimentaire (confiseries, pâtisseries, boissons), cosmétique (crèmes, huiles de massage...) et même homéopathique. Cet élargissement de l'offre multiplie les incitations d'usages et les circonstances de consommation.

Un impact psychologique dans l'opinion publique doit être mis en évidence, avec un recul du risque perçu lié à l'usage du cannabis. Il a été observé un changement dans les modalités de consommation avec un recul de la voie fumée et une augmentation des comportements à risque, surtout avec des produits fortement concentrés en THC, telle que l'huile ou la cire de cannabis. Une autre conséquence observée est un recul des recours au traitement et de la prise en charge médical, surtout pour les plus jeunes consommateurs en souffrance.

En Uruguay, tous les indicateurs de consommation sont à la hausse, plus particulièrement celui de la consommation au cours dans l'année.

Parmi la population générale (15-65 ans), l'usage du cannabis a augmenté de 4,9 % à 6,5 % entre 2011 et 2014.

Les mineurs sont particulièrement touchés par cette augmentation de consommation. L'usage au cours de la dernière année est en hausse de 8,4 % à 17,0 % de 2003 et 2014.

À court terme, la légalisation ne permet pas un retournement immédiat des tendances de consommation. Au contraire, elle peut amplifier la consommation de certaines parties de la population, comme les plus de 25 ans au Colorado.

Aux États-Unis, le cannabis et l'ensemble de ces dérivés ne sont accessibles que pour les 21 ans et plus, néanmoins, une baisse du tabagisme et de l'usage de l'alcool a été observée dans les deux pays.

b) Les conséquences économiques

L'ouverture du marché du cannabis récréatif aux États-Unis a stimulé les économies respectives des deux états, dont une augmentation de revenus d'1 milliard de dollars et la création de milliers d'emplois. Les revenus du Colorado en 2016 ont atteint 1,3 milliard de dollars, dont 199 millions de recettes fiscales, devenant sa deuxième source de revenus.

En Uruguay, la vente de cannabis est autorisée en pharmacie depuis 2017, le prix au gramme est fixé à 1,30 dollars. Ce prix bas est censé rivaliser celui du marché noir mais ne permet pas une rentabilité de ce secteur de production. L'objectif de la légalisation est de concurrencer et d'épuiser le trafic illégal, malheureusement le niveau de la production licite sous contrôle étatique ne permet pas de répondre aux besoins des consommateurs estimés entre 35 et 40 tonnes par an. La production uruguayenne est limitée à 2 tonnes par an et ne couvre que 5 % de la consommation annuelle (30).

La diversification de l'offre de produits à base de cannabis, les efforts marketings et publicitaires font oublier que le cannabis est une substance avec des effets thérapeutiques, mais aussi des effets secondaires. Ces effets sont dus au mécanisme d'action du $\Delta 9$ -THC sur le système nerveux central des patients/consommateurs, appelé système endocannabinoïde central (SEC).

1.7 Mécanismes d'action, effets et toxicité du cannabis

Le cannabis agit sur le corps humain à travers le SEC, il est constitué par des récepteurs, des ligands et par des systèmes de synthèse, de transport et de dégradation. Les ligands sont appelés endocannabinoïdes et sont des molécules endogènes qui se fixent spécifiquement sur les récepteurs cannabinoïdes. Une fois liée à son récepteur, la molécule active les voies de transduction du signal (32).

Les endocannabinoïdes sont de nature lipidique et pour cette raison, ils ont été découverts relativement tard en 1992 (33). L'un des premiers à être découvert, le plus étudié est l'anandamide ou le N-arachidonoyl-éthanolamine.

Ses effets sont proches du $\Delta 9$ -THC, mais il possède son propre effet au niveau des astrocytes, c'est-à-dire une inhibition de la perméabilité des jonctions intercellulaires,

de la propagation des signaux calciques intercellulaires et la vidange des stocks calciques intracellulaires. Ses niveaux sont comparables à d'autres neurotransmetteurs dans le cerveau, comme la dopamine et la sérotonine (38).

La connaissance du mode de stockage et de libération des endocannabinoïdes s'est fait grâce à l'étude de l'anandamide. Suite à une liaison récepteur-ligand et une hydrolyse du précurseur lipidique membranaire, les endocannabinoïdes sont synthétisés à la demande dans les neurones et les astrocytes (les cellules gliales du cerveau). Ils vont librement se diffuser après leur production et ne sont pas stockés dans des vésicules synaptiques comme les neurotransmetteurs classiques (32).

Les endocannabinoïdes agissent sur 3 voies de signalisation intracellulaire : la modulation de l'adénylate-cyclase, la perméabilité de certains canaux ioniques et l'activation de la voie des protéine-kinases activées par des agents mitogènes (34).

Chez l'homme, le SEC est essentiel dans le rôle d'homéostasie. Il est donc impliqué dans la régulation de nombreux processus physiologiques tels que la plasticité neuronale, les capacités d'apprentissage, le contrôle des émotions et de l'appétit, le fonctionnement du système cardiovasculaire et du système digestif et la lipogenèse.

Il joue aussi un rôle dans l'activité des cellules immunitaires et du contrôle de l'inflammation (35).

Les phytocannabinoïdes sont d'autres ligands des récepteurs cannabinoïdes, plus exactement, ce sont des cannabinoïdes exogènes et naturels qui se fixent eux aussi sur les récepteurs de type CB. Ils sont principalement retrouvés dans la plante sous forme d'acides carboxyliques (36). Ce sont des molécules produites par le cannabis. Parmi les plus de 60 cannabinoïdes découverts, il est possible de distinguer 4 principaux groupes : le Δ -9-tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC), le cannabidiol (CBD) le cannabigérol (CBG), le cannabichromène (CBC) (34).

La deuxième partie du système endocannabinoïde est constitué par les récepteurs cannabinoïdes ou CB. Deux types de récepteurs ont été identifiés, avec le type CB1 isolé en 1990 et CB2 en 1993. Le type CB2 possède 44 % d'homologie avec le type CB1 (34). Les récepteurs CB appartiennent à la famille des récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés à des protéines G (32). Leur activation produit

des effets différents en fonction du type cellulaire, de la dose de cannabinoïdes et de l'état physiologique du patient (euphorie, relaxation, faim ou douleur).

De façon générale, une activation entraîne une inhibition de l'adénylcyclase, et limite la transformation de l'ATP en AMP cyclique (AMPC). Par exemple, une activation des récepteur CB1 entraîne une inhibition des canaux calciques localisés au niveau présynaptique et contrôle la libération de neurotransmetteurs (34).

La distribution des récepteurs CB dans le corps humain est spécifique à chaque type et conditionne leurs effets. Le sous-type CB1 est largement exprimé dans le corps humain, au niveau du système nerveux central et des tissus périphériques. Il est lié aux effets psychotropes des cannabinoïdes. Le deuxième sous-type CB2 est limité aux cellules du système immunitaire, avec des effets immunomodulateurs (32).

Le récepteur CB1 est particulièrement présent au niveau du cerveau, du cervelet, du cortex et de l'hypophyse. Il s'exprime en quantité moins importante dans les glandes surrénales, le cœur, le poumon, la prostate, l'utérus, le testicule, l'ovaire, la moelle osseuse, le thymus, la rate et l'amygdale (34). Il existe un haut niveau d'expression du récepteur dans certaines zones du cerveau : le cortex cérébral et l'hippocampe (zone de la mémoire), les ganglions de la base et cervelet (contrôle de la motricité) et la moelle épinière et supraspinal (traitement et perceptions de la douleur). Ces localisations expliquent alors les effets cliniques des phytocannabinoïdes : effet analgésique, euphorie, trouble de la mémoire et de l'appareil locomoteur (37). Néanmoins, il est très peu présent à l'intérieur du tronc cérébral. Cette région importante du cerveau contient les centres de contrôle de la respiration, de la pression sanguine et la fréquence cardiaque (38).

Par sa localisation, le récepteur de type CB1 est donc responsable des effets psychotropes et du phénomène d'addiction au Δ 9-THC lié à la consommation de cannabis (39).

Les récepteurs CB2 sont aussi présents dans le SNP, ils sont particulièrement exprimés au niveau des cellules et des organes du système immunitaire : les lymphocytes, la rate, les amygdales et les ganglions lymphatiques (37).

L'activation de ce récepteur s'exprime par la modulation de libération de cytokines responsables de réactions inflammatoires avec une migration des cellules immunitaires et une diminution de la présentation d'antigènes.

Une stimulation sélective des récepteurs CB 2 par des phytocannabinoïdes entraîne une réaction immunitaire avec de possibles effets anti-inflammatoires, anti-cancéreux et antalgiques, mais sans pour autant provoquer d'effets psychotropes (40).

Découvert en 1964, le Δ 9-THC est le principal composé psychoactif du cannabis. Il est aussi responsable de la plupart des effets d'intoxication rencontrés au cours d'un usage récréatif comme médicale (41).

Il est un agoniste partiel des récepteurs CB1 et CB2. Une activation des récepteurs CB1 par le Δ 9-THC entraîne une perturbation de la neurotransmission GABA/glutamate, ce qui affecte la libération de dopamine. Ses propriétés anti-inflammatoires et immunologiques sont dues à cette affinité pour le type CB2.

Suite à la consommation de Δ 9-THC, les effets secondaires les plus fréquents rapportés nécessitant un arrêt sont la dysphorie, les hallucinations et la paranoïa. Les autres effets possibles sont l'euphorie, l'hypotension, la sédation, la confusion, les maux de tête avec de possibles crises épileptiques.

Par ailleurs, de nombreuses études ont fait le lien entre la consommation de cannabis et un risque accru de troubles psychiatriques comme la psychose, la dépression, l'anxiété, la schizophrénie et des troubles liés à l'utilisation de substances chez les consommateurs ayant certaines prédispositions psychiatriques (42).

L'intoxication au cannabis dépend de la dose absorbée, de la voie d'administration et de la concentration en principe actif du produit. Dans la majorité des cas, le cannabis est soit fumé ou vaporisé. Ces deux modes de consommation sont privilégiés chez les utilisateurs récréatifs, car les effets apparaissent rapidement : euphorie, altération des perceptions temporelles et spatiales, expériences sensorielles amplifiées. Cependant, les consommateurs peuvent aussi vivre une expérience moins plaisante appelée « bad trip », où l'euphorie est remplacée par des attaques de panique ou par l'apparition de peurs (42).

Une intoxication aiguë peut impacter le cœur et le système cardio-vasculaire provoquant tachycardie et hypotension posturale. Plusieurs études ont montré les effets secondaires liés à une intoxication aiguë au $\Delta 9$ -THC chez l'adulte (42) : déficits de l'attention, déficit de la mémoire, surtout celle à court terme, mais aussi hypotension, crise de panique, crise d'anxiété et autres délires qui peuvent survenir avec une perturbation de l'équilibre et de la coordination.

Si la dose létale de $\Delta 9$ -THC chez l'homme n'est pas clairement connue, elle a été estimée chez l'animal entre 40 mg/kg et 130 mg/kg par voie intraveineuse. Des dépressions du SNC et respiratoires ont été observées à la suite d'administration de forte dose de $\Delta 9$ -THC toujours chez l'animal. La toxicologie fœtale et néonatale liée à la consommation de cannabis n'a pas encore été clairement établie, mais sachant l'affinité du cannabis pour les lipides et son accumulation dans les graisses et le lait maternel, son utilisation est fortement contre-indiquée pour les femmes enceintes et allaitantes (41).

Un usage chronique de $\Delta 9$ -THC, à but récréatif ou médical, peut provoquer des troubles liés au SEC chez les patients/consommateurs et des effets à long terme, comme le syndrome d'hyperémèse : nausées, vomissements, douleurs abdominales avec une possible perte de poids. Le seul traitement efficace qui permet un rétablissement du patient est l'arrêt total de la consommation en cannabis (43).

Une consommation chronique peut aussi faire apparaître un syndrome amotivationnel chez les consommateurs. Souvent l'adolescent ou le jeune adulte présente alors des symptômes proches d'une dépression clinique avec un manque de motivation et de persévérance, une apathie généralisée, une perte de productivité et d'attention (42) (44).

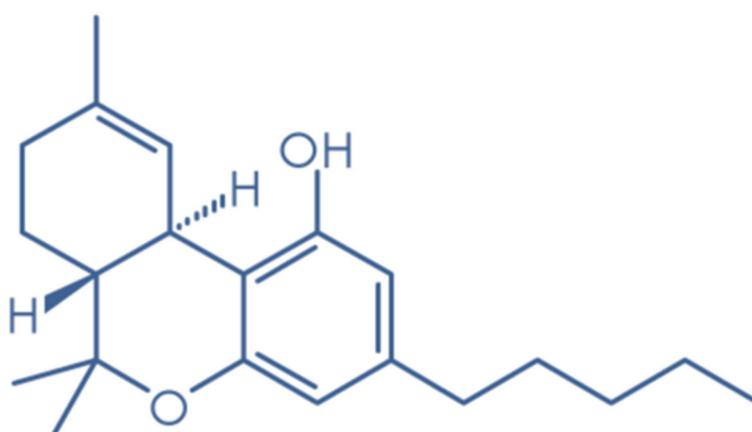
En plus d'une intoxication et d'effets à long terme, l'arrêt d'une longue consommation de $\Delta 9$ -THC peut provoquer un syndrome de sevrage. Le consommateur et le patient sont susceptibles de présenter les symptômes suivants dans la semaine qui suit l'arrêt : irritabilité, agressivité, nervosité, anxiété, perturbation du sommeil, diminution de l'appétit, perte de poids et humeur dépressive. Des symptômes physiques peuvent être aussi présents : sueur, fièvre, tremblements et maux de tête (45).

I.8 Le Sativex

Malgré tout, le cannabis peut être utilisé à des fins thérapeutiques, car il possède aussi des propriétés pharmacologiques, plus particulièrement antalgique. L'effet antalgique du Δ 9-THC a déjà été mis à profit sous la forme d'un médicament, le Sativex, autorisé et distribué dans 17 pays européens. Cette solution transmuqueuse pour pulvérisation buccale est faite à partir de feuilles et de fleurs de cannabis. Elle est dosée à environ 2,7 mg de Δ 9-THC et 2,5 mg de CBD par spray. Ce médicament a déjà obtenu son autorisation de mise sur le marché en janvier 2014 en France (46). Son indication est le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques (SEP) chez des patients adultes n'ayant pas suffisamment répondu à d'autres traitements antispastiques. Sa prescription est initialement hospitalière pour les services de neurologie et de médecine physique et de réadaptation, son utilisation est limitée à 4 semaines.

Dans l'avis du 22 octobre 2014, la commission de transparence a évalué le Sativex comme ayant un service médical rendu faible et une amélioration du service médical rendu comme inexistant et propose un remboursement par la sécurité sociale de l'ordre de 15 % (46).

Malgré l'obtention de son autorisation de mise sur le marché, le premier médicament à base de cannabis autorisé en France n'est toujours pas commercialisé.



Formule moléculaire: $C_{21}H_{30}O_2$

Figure 5 : Structure moléculaire du Δ 9-THC

Selon la Haute Autorité de Santé, l'Epidyolex (cannabidiol) est indiquée en tant qu'option thérapeutique en association au clobazam dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut et au syndrome de Dravet, chez les patients de 2 ans et plus pharmacorésistants. La H.A.S a évalué le Service Médical Rendu comme important en regard des indications de ce médicament (48).

Le cannabis traditionnel est la drogue illicite la plus consommée dans le monde, jouissant d'une immense popularité dans la culture des drogues des pays occidentaux. Mais il existe un autre type de ligands au SEC du corps humain, ils sont synthétiques et sont appelés les cannabinoïdes de synthèse (CS).

DEUXIEME PARTIE

LES CANNABINOIDES DE SYNTHÈSE

Les CS sont apparus au début du XXI^e siècle, créant alors une toute nouvelle classe de drogue : les Nouveaux Produits de Synthèse (NPS).

Dans un premier temps, il est nécessaire d'étudier les conditions de l'émergence des NPS, puis ceux des euphorisants légaux sur le marché illicite des produits psychoactifs. Une analyse épidémiologique de la consommation permet de mesurer l'impact sanitaire de ces produits à travers leurs propriétés pharmacologiques, leurs effets cliniques, leurs propriétés addictogènes et leur toxicité.

II.1 DESCRIPTION DU PHENOMENE DES NOUVEAUX PRODUITS DE SYNTHÈSE

II.1.1 Définitions

Il existe plusieurs définitions pour décrire le phénomène des NPS, qui représente une réelle évolution de fond du marché traditionnel des drogues. Certains termes sont limités, car ils ne sont que des descriptions de l'usage récréatif de ces substances, d'où l'apparition de présentations commerciales comme *legal high* ou encore *party pills*. Ces dénominations posent un véritable problème en termes d'identification, surtout pour les consommateurs qui ne peuvent connaître la véritable nature des contenus de ces produits.

La principale difficulté réside dans la délimitation claire de cette nouvelle classe de drogue au vu de la grande hétérogénéité des substances qui la constitue.

Selon l'OFDT, les NPS se définissent comme « un éventail très hétérogène de substance qui imite les effets de différents produits illicites ». Pour l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT), où le sigle NPS signifie *new psycho-active substance*, la dénomination proposée est plus large et ne se limite pas uniquement au caractère synthétique des substances.

Elle inclut bien sûr les produits de synthèse, certains médicaments détournés de leur usage strictement médical, mais aussi les plantes ayant des propriétés hallucinogènes. En suivant cette définition, certaines plantes originaires d'Amérique comme le Peyotl ou l'Ayahuasca sont déjà considérées comme des NPS par certains pays de l'UE (49).

Nous allons retenir comme seule définition celle des produits synthétiques, qui malgré leurs grandes dissemblances présentent des caractéristiques communes (49) :

- Ces substances ont été synthétisées dans le but de reproduire les effets des drogues dites traditionnelles comme le cannabis, les amphétamines, la cocaïne, le LSD ou encore l'héroïne.
- Lors de leurs apparitions sur le marché des drogues, elles ne sont pas classées directement comme des stupéfiants, de légères différences dans leurs structures moléculaires permettent de contourner les législations nationales.
- Leur accessibilité est grandement favorisée grâce à l'utilisation d'Internet, les consommateurs n'hésitent pas à ingérer des produits dont ils ignorent ce qu'ils contiennent ou encore leur provenance.

L'OFDT a pu classer les NPS en groupes en fonction de leur famille chimique (50) :

« Depuis 1998, 334 NPS ont été identifiés en France, dont 90 % au cours des 10 dernières années.

Classés en 11 familles chimiques, ils peuvent être rassemblés en 5 principaux groupes :

- les cannabinoïdes de synthèse (CS, 80 molécules),
- les cathinones (90, stimulants aux effets proches de la cocaïne ou la MDMA),
- les hallucinogènes (92),
- les opioïdes, dépresseurs du système nerveux central (28),
- les stimulants proches de l'amphétamine (20).

D'autres molécules (24) se répartissent à la marge de ces groupes. »

II.1.2 L'émergence des NPS

Les NPS sont synthétisés et mis en vente par des fabricants, des vendeurs, des entrepreneurs peu scrupuleux, très opportunistes dont les préoccupations sont essentiellement mercantiles. Ils utilisent les systèmes législatifs des pays à leur avantage afin de contourner les lois sur les drogues (49).

Ils utilisent le principe juridique de l'État de droit stipulant que tout ce qui n'est pas interdit est autorisé. Pour arriver à leur fin, ils modifient légèrement la structure moléculaire d'un produit psychoactif illicite afin d'obtenir une nouvelle substance avec des propriétés similaires mais légales, ne tombant plus dans le champ d'application de la loi des pays. Ce principe de modification chimique n'est pas propre à l'univers des drogues illicites et des NPS, elle est couramment utilisée en stratégie de recherche et développement de nouveaux principes actifs par les laboratoires pharmaceutiques (51).

La majorité des pays veulent réguler, voir interdire par des moyens juridiques, l'offre qui correspond au trafic de substances psychoactives illicites, ainsi que la demande provenant des consommateurs.

Les étapes du trafic sont toutes interdites : la fabrication, le transport, la vente, l'achat, la détention et la consommation. L'ensemble de ces interdictions, souvent dictées par des conventions internationales, portent sur une liste de produits spécifiques.

Cette liste est mise à jour régulièrement par les autorités sanitaires compétentes, nationales et internationales, qui jugent de la dangerosité des nouvelles substances psychoactives, en fonction des impacts sanitaires et sociales sur les populations (52).

Au niveau mondial, la plupart des NPS sont fabriqués en Chine et en Inde par des firmes pharmaceutiques d'apparence légale. Une certaine quantité est aussi fabriquée en Europe, plus particulièrement aux Pays-Bas et en Pologne (52).

II.1.3 Le système de surveillance européen

En réalité, l'émergence des NPS n'est pas un phénomène récent. La menace sanitaire et sociale qu'ils représentent est déjà prise en compte par les autorités sanitaires à l'échelle européenne et mondiale.

Il existe un système d'alerte précoce à l'échelle de l'Union Européenne « The EU Warning System » (EWS) ayant pour mission la détection anticipée de NPS. Il a été mis en place en 1997, il est géré par deux agences, l'OEDT et EUROPOL.

Actuellement, il existe 29 systèmes d'alertes précoces nationaux à travers toute l'Europe. Ce système constitue la première étape d'un système juridique en trois parties : détecter, évaluer et répondre aux menaces sanitaires et sociales que peuvent représenter les NPS.

Cette alerte précoce est basée sur la collecte, l'analyse et le partage d'informations provenant de l'identification de NPS des laboratoires de médecine légale et de toxicologie. Les saisies de NPS proviennent d'opérations par les forces de l'ordre, notamment par la police douanière et frontalière, des cas d'empoisonnements (hôpital, enquêtes médico-légales), et directement auprès des consommateurs et lors d'achat-test (52).

Le marché européen est inondé par des drogues synthétiques le plus souvent en provenance de Chine, elles sont conditionnées sous la forme de cristaux, de poudre ou d'herbe, transportées par voie maritime pour être importées sous de faux noms lors des déclarations douanières. La détection et l'identification de ce type de substances sont très difficiles pour les services douaniers.

Au niveau européen, il existe un centre commun de recherche, le Joint Science Hub, sa mission est d'identifier la structure moléculaire des substances reconnues comme inconnues par les autorités aux frontières de l'UE. L'un de leur principal mandat est de créer une encyclopédie regroupant les NPS, qui pour la plupart n'ont pas été encore testés ni sur l'animal, ni sur l'homme.

Les scientifiques utilisent tout d'abord un spectromètre de masse afin d'obtenir le poids moléculaire de l'échantillon et ensuite un appareil à résonance magnétique nucléaire pour déterminer sa structure moléculaire, pour finir la nature chimique de l'échantillon est transmise aux douanes (53).

Récemment, le centre de recherche a mis au point des applications pour des appareils portables intégrant les empreintes chimiques des NPS découverts et nouvellement référencés. Ces nouveaux dispositifs permettent d'éviter toute manipulation physique qui peut s'avérer dangereuse, voire mortelle pour les autorités lors de la découverte de produit suspect.

Cette technologie utilise une méthode non-destructive d'observation, la spectroscopie Raman. L'échantillon, dont la composition moléculaire est inconnue, est traversé par une lumière monochromatique, la lumière diffusée, dont la fréquence a été modifiée par le milieu traversé, est alors analysée. Le résultat donne alors un spectre unique pour chaque substance (53).

En plus de ces problèmes d'identification, lorsqu'un NPS apparaît sur le marché, il faut un certain temps, allant du mois jusqu'à l'année, pour permettre la reconnaissance au niveau internationale. Entre les premières identifications de la substance et son interdiction, la substance qui présente une structure moléculaire légèrement modifiée et donc inédite, n'est pas interdite et par conséquent considérée comme légale (49).

Le problème de l'émergence de nouvelles drogues dans ce contexte mondialisé n'est pas uniquement une problématique de réglementation internationale, de structures chimiques et de familles moléculaires.

Pour mettre en évidence l'ampleur de la consommation de NPS, nous devons nous pencher sur toutes les données concernant sa prévalence.

II.1.4 Prévalence de consommation de NPS en Europe

En se basant sur une enquête interrogeant 15 pays de l'UE, les prévalences de consommation de NPS par la population générale (15-64 ans) reste marginale. Elles varient de 0,1 % à 1,4 % entre 2015 et 2018, pour une moyenne de 0,6 % (20).

Pour cette même période, la population des jeunes adultes (15-34 ans) ont une prévalence de consommation de 0,2 % à 3,2 %, avec une moyenne de 1,1 % (20).

Même si les prévalences de consommation de NPS restent faibles, il semble que ce phénomène touche avant tout les jeunes adultes. Il faut garder à l'esprit que même les consommateurs ne se préoccupent pas de la nature exacte des substances qu'ils consomment.

II.1.5 Profil des usagers

Selon le rapport TREND de l'OFDT sur les mutations des usages et de l'offre de drogue en France entre 1999 et 2019, un portrait d'usagers de NPS a pu être dressé. Il s'agit le plus souvent de jeunes hommes avec une expérience antérieure avec les produits psychoactifs. Ils sont diplômés, insérés dans la société et vivent en zone urbaine (50).

Avec les nouvelles drogues émergent aussi de nouveaux profils de consommateur, comme celui de l'e-psychonaute. Considéré comme un public averti et initié, il possède de solides bases de chimie pour pouvoir associer les noms des différentes molécules avec leurs effets et surtout connaître leurs dosages pour limiter leur toxicité, le but recherché étant la réduction des risques. Cet amateur de substances psychédéliques est fortement impliqué dans une communauté à travers des forums de discussions où chacun peut partager ses bonnes et mauvaises expériences avec les NPS (50).

La consommation de NPS peut aussi apparaître comme un moyen de retrouver les effets et les sensations que la tolérance aux drogues classiques a estompées avec l'accoutumance.

II.1.6 Un nouveau marché

L'émergence d'une nouvelle classe de drogues a provoqué celui d'un nouveau marché, où ces substances psychoactives se vendent en ne tenant compte ni des frontières entre les pays producteurs et les pays consommateurs, ni des législations qui pourraient entraver leurs diffusions dans la société, c'est le marché numérique. Ce facteur caractéristique des NPS rend ces produits très accessibles pour les

consommateurs qui reçoivent leurs commandes directement à leur porte grâce aux services postaux internationaux.

Depuis le dernier recensement de l'ODFT, le nombre de sites sur Internet proposant une vente de NPS n'a cessé d'augmenter entre 2010 et janvier 2012. .

Il a évolué de 170 à 693, et cela seulement au sein de l'UE. Il existe une particularité pour la France, où il n'existe pas de point de vente physique (54).

II.1.7 Les saisies de NPS au sein de l'UE

L'une des particularités des NPS est leur commande sur Internet et l'utilisation des sociétés d'expédition postales mondiales comme voie de distribution. Il est difficile d'estimer avec précision les quantités consommées sur ce marché.

Pour comprendre l'ampleur de ce phénomène et estimer les niveaux de consommation au niveau européen, analyser les saisies douanières devient utile.

En 2019, le nombre de saisies déclarées par les États de l'UE s'élèverait à plus de 22 000 tonnes toutes substances confondues, la grande majorité sous la forme de poudre. Parmi les saisies, 60 % d'entre elles sont constituées de CS et de cathinones de synthèse (20).

Selon le rapport européen sur les drogues de 2021, plus de 400 substances considérées NPS ont été détectées sur le marché européen chaque année, depuis 2015 (20).

II.1.8 Effets secondaires et toxicité des NPS

Les dommages causés par la consommation de NPS ne peuvent être décrits de manière spécifique, mais de manière globale, car ils dépendent de la nature du ou des principes actifs des produits et de leur impact sur le SNC du consommateur.

De ce fait, une consommation peut déclencher plusieurs types de complications, directes comme indirectes, transitoires comme permanentes, immédiates ou encore différentes dans le temps. Ces troubles peuvent toucher à la fois la sphère physique, psychologique et sociale du consommateur, comme les drogues dites classiques (51).

L'un des risques le plus probable est celui du surdosage par méconnaissance du consommateur. Étant donné que les NPS sont commercialisés comme des produits impropres à la consommation humaine, les sociétés qui les vendent ne respectent ni les contrôles qualités, ni les normes sanitaires.

Il est alors possible d'avoir des défauts de fabrication avec par exemple, une liste de principes actifs psychoactifs fausse ou incomplète, des dosages imprécis sans information officielle sur la dose recommandée, les effets induits sur le corps humain ou encore les contre-indications médicamenteuses (51).

Il est important de souligner que le consommateur s'expose sans aucune préparation, ni aucune information, à l'ensemble des effets indésirables et potentiellement toxiques des NPS selon les produits consommés.

Les symptômes physiques d'une intoxication au NPS sont les suivants : hyperthermie, tachycardie, hypertension, nausées, vertiges, céphalées, perte de conscience, dépression respiratoire et mort en l'absence de prise en charge médicale d'urgence (51).

Parmi les troubles psychologiques, on observe chez les consommateurs des cas d'agitation, des crises de paniques, des troubles dissociatifs touchant des fonctions normalement intégrées comme la mémoire, la conscience ou l'identité, des hallucinations, une paranoïa, mais aussi des bouffées délirantes.

Il est important de souligner que la toxicité à moyen et à long terme d'une telle consommation reste encore inconnue, surtout pour les usagers chroniques de telles substances. Ces produits n'ont subi aucune étude pré-clinique et encore moins clinique.

Les consommateurs deviennent alors les propres cobayes de leurs expériences dites récréatives. Par ailleurs, l'absence d'études scientifiques sur l'impact d'une telle consommation est compensée par l'utilisation de données recueillies sur des forums via Internet ou des « trips reports » devenant de ce fait l'unique source d'information sur les effets et les risques. L'écart peut donc être très faible entre la dose récréative et la dose toxique, voire létale.

II.1.9 Conséquences sanitaires

Le risque de mort ne doit pas à être sous-évalué avec la consommation de NPS, mais il peut être nuancé en le comparant avec la mortalité induite par les drogues dites classiques.

Selon le rapport DADE2019 de l'OFDT qui se base sur le registre spécifique des décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances :

« Dans ce groupe, les médicaments de substitution aux opioïdes sont les principales substances en cause (46 % des cas en 2016, dont 36 % pour la méthadone), devant l'héroïne (26 % des cas en 2016) depuis 2010. D'autres substances non-opioïdes sont aussi en cause : la cocaïne est impliquée dans 18 % des décès (en hausse depuis 2010), le cannabis et les amphétamines sont respectivement responsables de 7 % et 5 % d'entre eux et enfin les NPS, apparus depuis 2013, sont impliqués dans 4 %. »
(55)

Comparée aux drogues classiques, la classe récente des NPS est celle qui entraîne le moins de morts parmi ses consommateurs.

Ces chiffres sont cependant à nuancer étant donné qu'il est presque impossible de déterminer la nature exacte des principes actifs des produits commandés sur Internet ou vendus dans la rue, surtout sous forme de cristaux ou de poudre.

Pour résumer, le principal danger que représentent les NPS n'est pas la surmortalité qu'il peut engendrer chez ses consommateurs, mais d'autres facteurs déterminants de cette nouvelle classe de drogues. Parmi ces derniers, leur statut juridique en apparence légale en France et dans les pays producteurs, la grande accessibilité par un approvisionnement facilité avec Internet et bien sûr leurs effets sur le corps humain.

Pour conclure, l'usage des NPS reste peu ancré chez les consommateurs en France, cependant parmi eux, les consommateurs de cannabinoïdes de synthèse sont les plus nombreux. En 2014, une prévalence de consommation d'environ 1,7 % a pu être estimée dans la population générale des 18-64 ans. Ce taux est bas comparé à celui de l'utilisation de l'héroïne par exemple (1,5 %) (50).

II.2 LES CANNABINOÏDES DE SYNTHÈSE

Au préalable, il faut clairement définir le terme des CS, ce dernier ne fait pas référence à une version synthétique de la plante très populaire sur le marché des drogues classiques, le cannabis, il désigne les différentes molécules appelées cannabinoïdes de synthèse (CS). Ce groupe de substances a la particularité d'imiter les effets du principe actif du cannabis, le Δ^9 -THC. Ils vont se lier au même type de récepteurs dans le cerveau et dans le corps humain que le ligand endogène l'anandamide, raison pour laquelle ces molécules étaient vendues et présentées au début des années 2000 comme une alternative légale à la consommation de cannabis, d'où leurs noms d'euphorisants légaux ou encore le terme anglais « *legal high* » (56).

Les CS sont la première catégorie de NPS à émerger sur le marché, il s'agit même de la catégorie la plus connue, sa popularité s'appuyant sur celle du cannabis traditionnel. Avant d'être vendus en tant que tels, ils ont été dans un premier temps élaborés pour mieux étudier et comprendre le fonctionnement du SEC.

Pendant plus de quarante ans, ils ont été développés comme agents thérapeutiques potentiels, notamment dans le traitement contre la douleur. Ce n'est que plus tard que ces molécules seront détournées de leur utilisation en recherche fondamentale pour être utilisées dans certains produits vendus sous le nom d'euphorisants légaux.

Pour expliquer la naissance de la première famille de NPS et son impact dans notre société tant sur le plan sanitaire que sociale, nous devons revenir à l'origine du premier CS vendu en tant qu'euphorisant légal, le SPICE.

II.2.1 Le SPICE ou la naissance des euphorisants légaux

Par définition, le terme d'euphorisants légaux regroupe l'ensemble des substances psychoactives qui sont vendues légalement à un moment précis, alors deux types de produits se distinguent :

- La première catégorie concerne les extraits végétaux provenant de plantes avec des propriétés légèrement psychoactives telles que la laitue vireuse, la passiflore, le kratom... Ils sont vendus soit sur Internet ou soit dans certains magasins physiques

spécialisés tels que les Head Shops/Smart Shops. Leur utilisation ne provoque pas de problème sanitaire particulier ou d'intoxication sévère lié à leurs consommations.

- La deuxième catégorie concerne les NPS et plus particulièrement les CS (57).

Le SPICE est le tout premier produit présenté et vendu sur le marché grand public comme une alternative légale au cannabis traditionnel. Cette substance apparaît pour la première fois en Europe entre 2003 et 2004, en Grande-Bretagne, en Suisse, en Autriche, en Allemagne et dans d'autres pays d'Europe (57).

En 2008, ce sont les scientifiques allemands qui s'interrogent sur la véritable nature de ces mélanges à fumer. Ces substances connaissent une grande popularité, surtout auprès des jeunes, car ils étaient vendus sans contrôle ni restrictions d'âge que ce soit sur Internet et même directement dans certains magasins physiques. Ils étaient déclarés comme de l'encens mais étaient consommés sous forme de cigarette et comparés alors à des drogues « bios ».

La présence de plusieurs plantes contenant des alcaloïdes dont la consommation pouvait engendrer des effets similaires à ceux du cannabis est indiquée dans la liste des ingrédients.

Parmi ces plantes, nous pouvons citer le *Pedicularis densiflora* contenant de l'aucubin sous le nom Guerrier indien ou encore le léonurine isolé du *Leonotis leonurus* connues sous le nom de Queue de Lion ou Dagga sauvage (57) (58).

Dans le but de prouver la présence suspectée d'autres composés synthétiques non mentionnée dans la liste des ingrédients des mélanges de type SPICE, deux auteurs de l'étude clinique procédèrent à une auto-expérimentation. Ils fumèrent l'équivalent de 0,3 gramme de « Spice Diamond » sous forme de cigarette.

Quelques minutes après les premières inhalations, les premiers effets apparurent : conjonctivite, tachycardie et altération de l'humeur et des perceptions. Ces effets continuèrent pendant environ 6 heures pour ensuite s'atténuer progressivement.

Le lendemain, de légers effets secondaires furent observés, mais sans grande gravité. Les résultats de cette auto-expérimentation concordaient avec les témoignages des consommateurs sur Internet.

Des échantillons de sang et d'urine furent prélevés sur les deux auteurs de l'étude après la consommation pour être analysés par spectroscopie, résonance magnétique nucléaire et par spectrométrie de masse. Ces analyses ont permis d'identifier les réels principes actifs : l'homologue C8 et le composé CP 47,497 (57) (58).

II.2.2 Le JWH-018

À la fin de l'année 2008, parallèlement à l'auto-expérimentation allemande, le gouvernement autrichien décide lui aussi d'analyser les composants des produits de type SPICE. Les résultats d'analyse commandités directement par le Ministère autrichien de la Santé, de la Famille et de la Jeunesse, qui prit conscience très rapidement du danger des produits commercialisés sur son territoire. L'Agence de la Santé et de la sécurité alimentaire confirme la présence du JWH-018 dans au moins trois produits de type SPICE : SPICE Gold, Silver et Diamond.

Le JWH-018 est détecté par l'Allemagne et l'Autriche dans un premier temps, puis dans un second temps par la Pologne, la Grande-Bretagne, la Slovaquie, la Finlande et l'Irlande (58). Il est le premier CS identifié sur le marché des drogues récréatives en Europe.

Le JWH-018 est un CS agoniste des récepteur CB, appartenant à la classe naphthoylindole et à la famille des aminoalkylindole. Ce composé fut synthétisé en 1995 à des fins de recherche expérimentale. Sa structure chimique est légèrement différente de celle du Δ^9 -THC, mais des études expérimentales sur des animaux ont démontré des effets plus puissants que ceux induit par le principe actif du cannabis (58).

D'après l'OEDT, la figure 7 représente la structure moléculaire du JWH-018 (56).

Structure moléculaire: JWH-018

Formule moléculaire: C₂₄H₂₃NO

Poids moléculaire: 341.5 g/mol

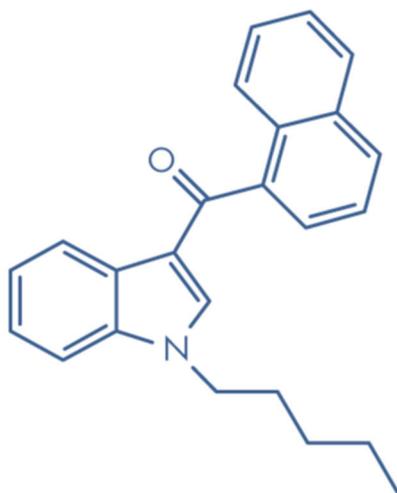


Figure 6 : Structure moléculaire du JWH-018

II.2.3 Le CP 47,497

Le 20 janvier 2009, la police scientifique allemande informe officiellement l'OEDT de la nouvelle identification de CS présents dans sept produits de type SPICE, qui expliquerait leurs effets pharmacologiques.

- Le premier est l'homologue C8 du composé CP 47,497
- Le deuxième est le CP 47,497 lui-même, CS agoniste des récepteurs CB1 (RCB1) dont les effets sont plus puissants que le THC. Par la suite le CP 47,497 est signalé dans plusieurs pays d'Europe, la Grande-Bretagne, la Slovaquie et la Finlande.
- Le troisième composé identifié est les diastéréomères trans non-actifs des deux précédents tel que l'acide gras l'Oléamide, amine de l'acide oléique. Ce dernier est une substance endogène présente chez l'animal, mais également synthétisée pour une utilisation industrielle (57).

D'après l'OEDT, la figure 7 représente la structure chimique du CP 47,497 (56).

Molecular structure: CP 47,497

Molecular formula: $C_{21}H_{34}O_2$

Molecular weight: 318.5 g/mol

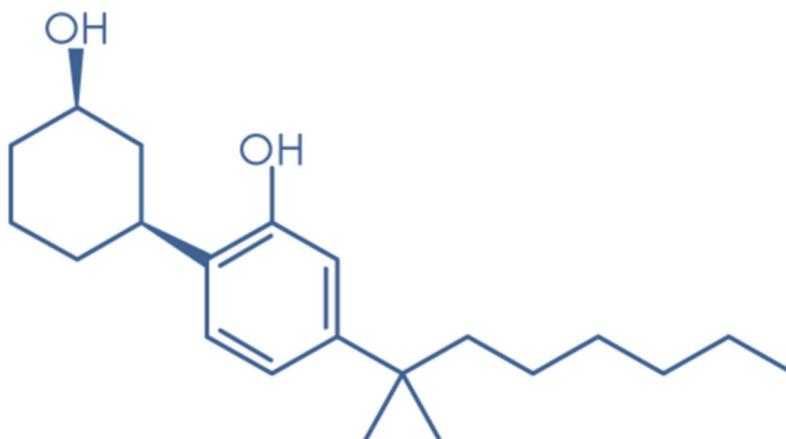


Figure 7 : Structure moléculaire du CP 47,497

L'identification des réels ingrédients des produits de type SPICE est aussi effectuée en dehors de l'Europe.

En mars 2009, après une saisie de produits par le service américain des douanes et de la protection des frontières, la Drug Enforcement Administration signale l'identification du HU-210. Ce SC, agoniste total des RCB1 est retrouvé en petite quantité variable dans les produits. Ce n'est que trois mois plus tard que le HU-210 est signalé pour la première fois en Grande-Bretagne dans trois produits de type SPICE (57).

D'après l'OEDT, la figure 8 représente la structure chimique du HU-210 (56).

Molecular structure: HU-210

Molecular formula: $C_{25}H_{38}O_3$

Molecular weight: 386.6 g/mol

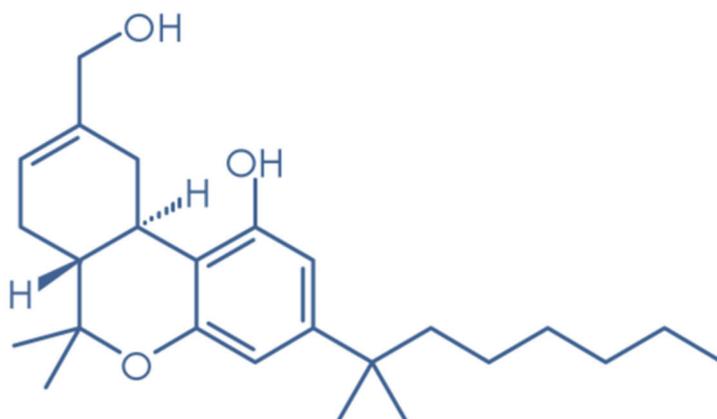


Figure 8 : Structure moléculaire du HU-210

II.2.4 La famille JWH

Entre janvier et mars 2009, au cours d'une saisie de poudre suspecte par les autorités du Danemark et des Pays-Bas, deux nouveaux CS appartenant à la famille JWH sont identifiés, le JWH-018 et son homologue alkyle, le JWH-073. Ces deux composés sont des agonistes partiels des RCB1 et RCB2, ce qui explique leurs effets similaires à ceux du cannabis.

En avril 2009, ce sont les autorités allemandes qui signalent la présence de ces deux substances dans des produits apparentés au SPICE. Ils sont par la suite identifiés en Finlande (57).

En octobre 2009, c'est au tour de la Grande-Bretagne et de l'Allemagne de signaler pour la toute première fois deux CS appartenant à la famille JWH. Le premier

composé est le naphthoylindole JWH-398. Cette molécule est un agoniste des RCB1 et RCB2.

En mai 2009, le phenylacetylindole JWH-250 est saisi par les autorités allemandes. Ce composé agit lui aussi comme un agoniste des RCB1 (57).

D'après l'OEDT, la figure 9 représente la structure chimique du JWH-250 (56).

Molecular structure: JWH-250

Molecular formula: C₂₂H₂₅NO₂

Molecular weight: 335.4 g/mol

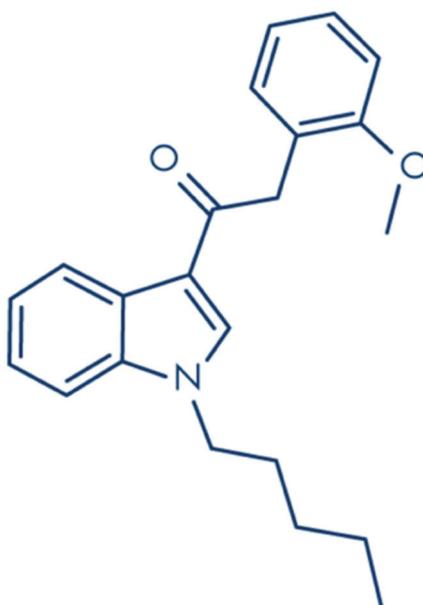


Figure 9 : Structure moléculaire du JWH-250

Enfin, les composés suivants ont été analysés dans les produits de type SPICE : JWH-073, JWH-081, JWH-122, JWH-210, JWH-250, HU-211 (59).

À l'origine, les diverses substances retrouvées dans les mélanges d'herbes des produits de type SPICE ont été développées dans un cadre de recherche fondamentale pour mieux comprendre le SEC, ainsi que son rôle en physiologie humaine.

Les lettres qui composent les noms des CS de la famille JWH correspondent aux initiales du scientifique qui les ont synthétisés pour la première fois, le professeur de chimie organique John W. Huffman de l'université de Clemson aux États-Unis.

Le JWH-018 composé n'est que le 18^e sur les 470 à avoir été synthétisé par son équipe de recherche en 1995. A l'origine, Huffman étudiait les interactions entre les récepteurs cannabinoïdes dans le cerveau humain. Ses recherches sont publiées dans l'édition 1998 du Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics (60). Par la suite, les travaux du scientifique sont utilisés afin de reproduire les principes actifs psychoactifs similaires au THC et vendus sur le marché légal comme substitut au cannabis traditionnel.

Le HU-210 est synthétisé en 1960 par Raphael Mechoulam de l'Université hébraïque de Jérusalem en Israël. Difficile à synthétiser, ce composé possède une structure très similaire au Δ 9-THC, tout en étant beaucoup plus puissant.

Le cyclohexylphénol (CP) développé par le laboratoire pharmaceutique américain Pfizer dans les années 70 a lui aussi été détecté dans les produits de type SPICE (61).

Les formes physiques pures des CS sont soit solides ou huileux.

En général, le mélange à fumer est conditionné à l'intérieur d'un sachet métallique, où la matière végétale est pulvérisée avec un ou plusieurs CS, on les retrouve également sous forme de comprimés, de gélules et de poudre. Pour leur mode de consommation, les mélanges d'herbes sont fumés sous forme de joints, à l'aide de pipe à eau, ou encore sous forme d'e-liquide pour cigarette électronique. Une consommation sous forme d'infusion est aussi possible (62) (49).

D'après la Drug Enforcement Administration, la figure 10 présente l'aspect et le packaging des produits de type SPICE (58).



Figure 10 : Présentation et packaging des produits de type SPICE



Figure 11 : Les CS sont vendus comme de l'encens aux consommateurs

Depuis les premières identifications des premiers CS tel que le CP-47,497 et le JWH-018 dans les produits de type SPICE, un nombre impressionnant de CS continue d'apparaître sur le marché depuis 2011. Indépendamment de leurs noms chimiques en lien avec leurs structures, ces derniers ont des noms d'usage ou « *street name* ». Dans la majorité des cas, ils ont été donnés par les fabricants et trafiquants eux-

mêmes, sans rapport avec les structures chimiques des principes actifs, uniquement dans un but marketing, de promotion publicitaire et de vente.

Ces noms de marques sont assez nombreux et imaginés, témoignant de l'imagination et de la créativité des trafiquants de drogue :

Spice, K2, Yucatan Fire, Sence, ChillX Smoke, Genie, Blaze, Black Mamba, Paradise, Demon, Spike, Mr.Nice Guy, Green Buddha, Blonde, Summit, White Rabbit, Earth Impact, Gorillaz, Skunk, Galaxy Gold, Space Truckin, Solar Flare, Moon Rocks, Blue Lotus, Aroma, Scope... (52).

En prime, les visuels utilisés sur les produits sont très colorés et attractifs dans le but d'attirer les jeunes consommateurs.

Ces noms de marques sont aussi nombreux que la vitesse d'innovation est importante, les structures chimiques sont modifiées rapidement pour rester dans un domaine d'application de la loi qui ne les interdit pas. Dans la plupart des pays européens, ces produits sont listés et prohibés.

En 2017, il était possible d'acheter un sachet contenant environ 3 grammes d'herbe à fumer pour environ 25 euros dans les pays de l'UE, et pour 35 dollars aux États-Unis (62).

Le problème que pose pour la première fois le SPICE est d'ordre législatif.

Les producteurs et vendeurs contournent les systèmes légaux de prohibition des différents pays en apposant sur les sachets des étiquettes mettant en garde contre une éventuelle consommation humaine : « Impropre à l'ingestion », « Ne pas avaler », « Ne pas fumer ». Par ce système, les trafiquants de drogues se dédouanent de toute responsabilité juridique vis-à-vis des potentiels consommateurs.

Il existe même certains cas où la véritable nature du mélange à fumer est délibérément occultée, avec une étiquette « encens ». Les noms commerciaux de ces produits importent peu, aucun n'indique réellement la liste des ingrédients, avec la nature et les doses en réels principes actifs (62). En conséquence, un acheteur non averti n'a aucune idée de ce qu'il consomme, il s'expose de ce fait à des risques de surdosage et d'addiction potentiels.

En outre, l'émergence du SPICE a permis de mettre en lumière un problème de régulation qui touchera par la suite l'ensemble des CS. À cause de leurs ressemblances chimiques partielles avec le Δ^9 -THC, ils n'ont pas tout de suite été classifiés comme des analogues de ce principe actif.

C'est ce qui explique les délais entre l'apparition sur le marché des *legal high* contenant des CS et de l'interdiction de consommation et de distribution dans un pays. Ce problème n'a été mis en exergue que plusieurs années après l'apparition des CS en Europe (61).

Le SPICE est actuellement contrôlé dans les 14 pays européens suivants : le Danemark, l'Allemagne, l'Estonie, la France, l'Irlande, l'Italie, la Lettonie, la Lituanie, Le Luxembourg, l'Autriche, la Pologne, la Roumanie, la Suède et le Royaume-Uni (49).

En dépit du fait que de solides connaissances en chimie organique soient nécessaires, des revues scientifiques publient les méthodes de synthèse des CS, les rendant accessibles au grand public et donc aux potentiels trafiquants de drogue. Le plus important est de constater que les produits chimiques précurseurs peuvent être achetés chez des fournisseurs (49).

L'apparition de produits comme le SPICE, liée à un détournement de CS développés pour une utilisation médicale, semble être une des conséquences directes d'un marché du cannabis non régulé.

II.2.5 Manuel d'utilisation des produits de type SPICE

Les informations sur les différentes méthodes de consommation des produits de type SPICE ont été collectées sur des forums de discussion sur Internet. Les consommateurs y partagent ainsi leurs comptes-rendus d'expériences : les effets recherchés en amont, les effets réels ressentis et les effets secondaires à courts et moyens termes. Pour les plus sérieux, ils n'hésitent pas à indiquer la quantité consommée avec le temps d'apparition des effets.

Ces derniers assurent même que le SPICE peut être fumé, avec ou sans cannabis, mais aussi ingéré par voie orale en infusions par exemple. Internet est le vecteur principal reliant le SPICE et l'ensemble de ses produits dérivés.

Qui dit Internet dit préférentiellement les adolescents et les jeunes adultes qui utilisent plus ce réseau de communication que le reste de la population générale (57).

Avec l'émergence de ces nouvelles substances, de nouvelles problématiques sont apparues. Les produits de type SPICE sont utilisés par les consommateurs de cannabis traditionnel comme substitut afin de contourner les tests de dépistage. La forte couverture médiatique dont ces produits ont bénéficié a attiré les usagers de drogues classiques à la recherche de sensations fortes. De plus, la consommation de CS est devenue un problème au sein de plusieurs groupes marginaux, comme les sans domicile fixe et la population pénitentiaire (57).

A posteriori, plusieurs facteurs ont contribué à l'identification tardives des principes actifs, une liste d'ingrédients théoriques avec des effets comparables à ceux du cannabis traditionnel, l'ajout en grande quantité de composés non-psychoactifs pour masquer l'identification des CS, comme de la vitamine E ou encore du tocophérol.

Pour conclure, l'analyse des principes actifs des produits de type SPICE a permis l'identification de plusieurs CS appartenant à différentes familles chimiques.

Tous les CS ont la particularité d'être des lipides solubles et non polaires, constitués de 22 à 26 atomes de carbone. Ils font preuve d'une grande volatilité pour pouvoir être fumé (56).

SC Class	Representatives	SCSC Class	Representativess
Aminoalkylindoles	AM-1241	Naphthoylindoles	WIN55,212
	JWH-018		JWH-015
	JWH-210		JWH-019
	JWH-081		JWH-020
			JWH-073
			JWH-122
			JWH-200
Adamantoylindoles	AKB48	Phenylacetylindoles	JWH-250
Benzoylindoles	RCS-4	Tetramethylcyclopropyl ketone indoles	XLR-11
Cyclohexylphenols	CP-47497	Quinoliny ester indoles	PB-22
	CP-47497 C8		
	CP55940		
Dibenzopyrans	HU-210	Indazole carboxamide compounds	AB-FUBINACA AB-PINACA
Naphthoylpyrroles	JWH-030		

SC: Synthetic cannabinoids.

Tableau 1 : classification des CS en fonction de leur structure chimique

II.3 USAGE ET REGLEMENTATION DES CS EN FRANCE, EN EUROPE ET DANS LE MONDE

II.3.1 Pays producteurs et consommateurs

La majorité des CS retrouvés dans les euphorisants légaux à destination du marché européen proviennent d'entreprises chimiques localisées en Chine. L'Empire du milieu est actuellement le principal pays producteur et exportateur de CS. En ce qui concerne le cycle de production et de vente de ces substances psychoactives, fabriquées en Chine, elles sont expédiées sous forme de poudre via des compagnies d'envoi de courrier et de colis express. Les voies maritimes et aériennes sont utilisées préférentiellement dans le cas d'importante quantité de substance active.

Une fois arrivé en Europe, les trafiquants de drogues rassemblent les CS reçus par les services postaux avec une base végétale constituée à partir d'un mélange de plantes, souvent aromatiques telles que la mélisse, la menthe ou le thym. Au cours de la phase de mélange, des solvants industriels tel que l'acétone ou le méthanol peuvent être utilisés, certains équipements comme des bétonnières assurent le mélange des ingrédients.

Finalement, le mélange à fumer est séché puis emballer à l'intérieur de sachet individuel pour être vendu au détail soit sur Internet, soit à des points de vente physique (63) (64).

II.3.2 Prévalence d'usage dans le monde

Aux États-Unis, selon l'édition 2014 de l'enquête « Monitoring the Futur », une baisse continue de la consommation de CS est observable dans la jeune population (17-18 ans) avec une prévalence estimée à 11,3 % en 2012, 7,9 % en 2013 et 5,8 % en 2014 (64). Soit une baisse de -5,5 % en 3 ans.

II.3.3 Prévalence d'usage en France et Europe

Il est difficile de déterminer la prévalence d'usage d'un CS en particulier ou même celle d'une famille tout entière. La plupart du temps, les trafiquants ne savent pas ce qu'ils vendent puisqu'à chaque étape de la fabrication des euphorisants légaux, les fabricants peuvent individuellement ajouter un ou plusieurs CS de manière plus ou

moins précise. Sans aucun contrôle réglementaire ou contrôle qualité sur ces produits, il est impossible pour les consommateurs de savoir quels CS ils sont en train de consommer. Le seul moyen de confirmer la présence d'un ou plusieurs CS et d'identifier sa nature exacte est d'utiliser une technique de chromatographie en phase gazeuse. Il n'existe à ce jour aucun test pour détecter la majorité des CS. Une détection de CS est possible avec des méthodes d'analyse d'échantillon sanguin uniquement (49).

Même s'il est difficile d'estimer l'ampleur de la consommation des CS, leur prévalence d'usage semble faible en Europe au vu des résultats des différentes enquêtes. Un argument qui peut expliquer cette impopularité est la forte pénétration du cannabis traditionnel dans la culture française et européenne. Le profil des principaux expérimentateurs de CS est le plus souvent des jeunes hommes de moins de 35 ans, avec une expérience dans la consommation de cannabis (65).

Selon l'OFDT, l'expérimentation de CS au cours de la vie dans la population générale (18-64 ans) était de 1,7 % en 2014 et de 1,3 % en 2017 (65), soit une diminution de 0,4 % en 3 ans.

Selon les données du rapport européen 2017 de l'OFDT, 4% de la population entre 18 et 34 ans ont déjà essayé une fois les CS, contre 0,6% pour les 35-64 ans (56).

Au Royaume-Uni, les prévalences de consommation des produits de type SPICE dans la population générale (16-64 ans) ont pu être estimées : 0,2 % durant l'année 2010, 0,1 % en 2011 et 0,9 % en 2014 (64).

Même si ces prévalences semblent être très faibles, elles nécessitent d'être nuancées plus particulièrement chez les groupes précaires. La population carcérale britannique semble plus touchée par le phénomène des produits SPICE.

En effet, selon une enquête de 2016 avec 625 détenus interrogés, 33 % d'entre eux indiquent avoir consommé du SPICE au cours du dernier mois. Ces taux se situent entre 15 % et 71 % (64) toute prisons confondues.

En Espagne, lors d'une enquête nationale sur plus de 37 00 étudiants de 14-18 ans, les taux de prévalence de consommation de produits de type SPICE aux cours de la vie sont estimés à 1,1 % en 2010, 1,4 % en 2012 et 0,8 % en 2014 (64).

Dans une enquête de 2013 portant sur la population générale (15-64 ans) de 23 136 individus, l'expérimentation des produits SPICE au cours de la vie est évaluée à 0,5 %.

Dans la ville de Francfort en Allemagne, les niveaux de consommation des produits SPICE ont été estimés dans la jeune population étudiante (15-18 ans) : 7 % en 2009, 9 % en 2010, 7 % en 2011 et 2012, 5 % en 2013, 6 % en 2014 et 2015 (64).

En fonction de la puissance des CS utilisés dans les mélanges à fumer, la quantité nécessaire pour un sachet d'euphorisants légaux peut être de quelques milligrammes seulement. Chaque année, plusieurs centaines de kilogrammes de CS sous forme de poudre sont interceptées par les autorités européennes.

Durant l'année 2015, plus de 24 000 saisies de CS ont été réalisées à travers toute l'Europe, soit plus de 2,3 tonnes dont 444 kg de poudre. Par rapport à l'année 2014, cela représente une hausse de 1,6 tonne, soit plus de 7 000 saisies supplémentaires (64).

Selon le rapport européen sur les drogues de 2021, les premières détections de CS ont commencé dès l'année 2008. Elles ont atteint leur paroxysme entre 2012 et 2014 où annuellement plus de 30 nouveaux CS ont été identifiés (20). Depuis 2008, 209 nouveaux CS (20) ont été découverts en Europe.

Il est intéressant de constater une baisse significative des nouvelles détections à partir de 2015, puis en 2016, pour se stabiliser à environ 10 par an entre 2016 et 2020. Cette baisse peut être interprétée comme une adaptation du marché de la drogue aux consommateurs ou un déplacement de consommation sur d'autres substances.

D'après l'OEDT, la figure 12 présente les saisies de nouveaux CS entre 2005 et 2020 (20).

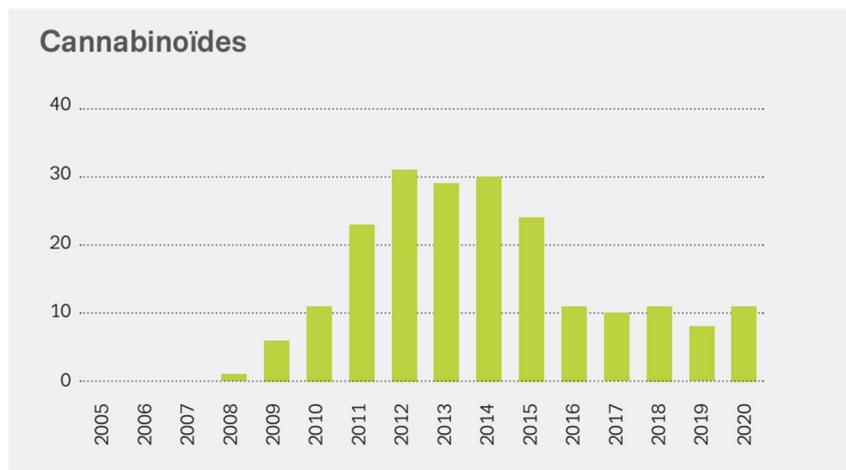


Figure 12 : Détection de nouveaux cannabinoïdes synthétiques entre 2005 et 2020 en Europe

Plusieurs évolutions de ce marché ont été observées en Europe. Auparavant, les CS étaient principalement retrouvés à l'intérieur de mélanges d'herbe à fumer, apparaissant comme une option légale à l'usage récréatif de cannabis. Plusieurs pays ont vu apparaître l'émergence de ces substances dans ce qui s'apparente à de la résine de cannabis.

Ces produits sont présentés sur le marché licite comme des euphorisants légaux, et sur le marché illicite comme de la résine de cannabis classique (64). Le rapport européen 2022 de l'OEDT sur les tendances et évolutions des drogues indique que depuis 2021 de nombreux pays sont touchés par des dérivés de cannabis frelatés par des CS (21).

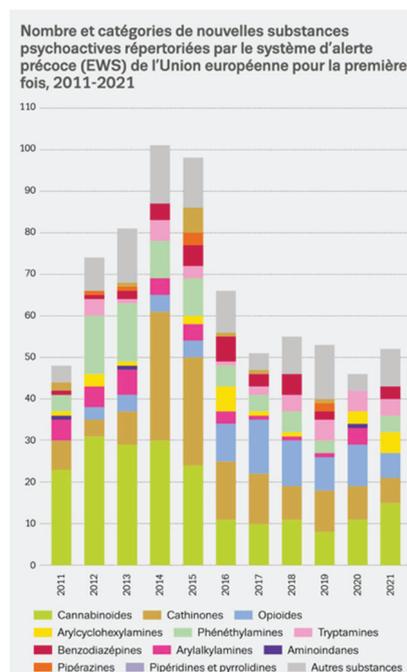


Figure 13 : Nombre de NPS détectés pour la première fois en Europe entre 2011 et 2021

Il est intéressant de remarquer un ralentissement des détections de nouveaux CS à partir de 2019 puis un rebond significatif pour les années 2020 et 2021, années des premiers confinements liés à l'épidémie de COVID-19.

II.3.4 Législations internationales

La popularité des CS sur le marché des drogues récréatives est due à leurs synthèses chimiques faciles, en plus de petites modifications de structures possibles qui permettent à ses composés d'échapper aux mécanismes de régulation législatifs classiques internationaux. Pour que les autorités puissent réguler l'usage d'une substance au sein d'un pays, il est nécessaire de connaître sa structure chimique pour pouvoir l'identifier.

Le problème législatif que posent les CS se trouve ici, dès lors que l'identification et la régulation d'un CS sont établies, les chimistes, trafiquants changent légèrement la structure moléculaire pour obtenir un nouveau CS qui sera le futur principe actif d'un nouvel euphorisant légal. Pour permettre un contrôle plus efficace des CS et de leurs analogues, de nombreux pays ont dû adopter de nouvelles mesures légales pour suivre le rythme d'apparition des nouveaux CS.

Parmi ces mesures, on retrouve celles du contrôle des analogues et celui du système des inscriptions temporaires.

Plusieurs pays ont adopté le contrôle des analogues comme les États-Unis, le Royaume-Uni, le Canada, l'Australie, le Japon et la Corée du Sud (66).

En 2012, les États-Unis ont adopté une loi sur la prévention de l'abus des drogues synthétiques, « The Synthetic Drug Abuse Prevention Act », celle-ci ajoute plusieurs CS à l'Annexe 1 des substances contrôlées (67).

Le Royaume-Uni a tenté de réguler les CS en les classant par structure mère comme des drogues de classe B selon la loi de 1971 : « The Misuse of Drugs Act » (66).

II.3.5 Législation française

En France, l'Arrêté du 31 mars 2017 modifie celui du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants. À présent, 12 familles chimiques et 10 nouvelles substances considérées comme des CS sont interdites (68). Les législations internationales peuvent prendre différentes formes mais elles ont le même objectif, celui d'interdire la consommation, ou du moins la limiter au maximum. Les politiques publiques et les agences nationales de santé publique, comme l'ANSM perçoivent la consommation de CS comme un réel danger en santé publique, à juste titre, au vu des risques pour la santé humaine.

II.3.6 De nouveaux modes de consommation

À partir de 2013, ce sont les centres d'addictovigilance qui ont été les premiers à signaler les premiers usages déviés de la e-cigarette, avec la consommation de plusieurs substances illicites, notamment celle de CS.

D'un point de vue pharmacocinétique, ce mode de consommation engendre une plus forte dépendance au produit, la voie inhalée étant la plus directe, elle atteint rapidement la circulation générale pour atteindre les organes les plus vascularisés, dont le cerveau où les RCB1 sont les plus exprimés (69).

Le vapotage, très commun aux États-Unis, apparaît comme un moyen de réduction des risques par rapport à la fois fumée traditionnellement qui est plus retrouvé en Europe et en France. Dans notre pays, environ 3,6 % des consommateurs de cannabis utilisent le mode d'administration par vapotage. Une analyse des contenus des liquides de e-cigarette a été réalisée et confirme la présence de CS dans 80 % des cas (69). Plusieurs épidémies de pneumopathies huileuses ont été observé aux USA à cause de mélanges huileux artisanaux consommé via une cigarette électronique (70).

De 2015 à 2019, les données issues de 256 cas ont été croisées pour définir un profil-type de consommateur de produits illicites par vapotage. Le plus souvent, le consommateur est un jeune homme, voire très jeune. L'âge moyen est de 17 ans, donc incontestablement une partie importante de mineurs (51 %). Des complications neuropsychiatriques ont été rapportées chez les 256 consommateurs de CS : amnésie, altération de la vigilance, apparition d'angoisses et d'hallucinations. Une possibilité d'une soumission chimique de l'individu via ce type de consommation a été évoquée. D'autres troubles ont été signalés, comme les nausées, les douleurs thoraciques et les tachycardies. Les patients ont présenté un syndrome de sevrage dans 9 % des cas, avec les phénomènes classiques liés à la dépendance d'un produit avec un effet de *craving* et de tolérance chez 3 % d'entre eux (69).

La consommation de CS n'est pas sans conséquence sur la santé humaine. Le mécanisme d'action des cannabinoïdes de synthèse sont à l'origine d'effets notables et une réelle toxicité existe. Au-delà de cas graves d'empoisonnements et de décès, il est nécessaire d'aborder les mécanismes d'action, les effets et la toxicité de ces substances pour mieux comprendre la dangerosité des CS.

II.4 MECANISMES D'ACTION ET AFFINITE DES CS PAR RAPPORT AU THC

II.4.1 Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action des CS est semblable à celui du principe actif du cannabis, le THC. Ils vont se lier avec plus ou moins d'affinité aux récepteurs à protéines G, le RCB1 et le RCB2. Mais contrairement au THC qui est un agoniste partiel de ces deux types de récepteurs, la plupart des CS sont des agonistes entiers des RCB1 et vont entraîner une réponses pharmacologique maximal (66).

L'activation partielle ou totale des RCB1, ainsi que l'affinité de liaison avec son ligand sont corrélées avec le niveau de psychoactivité de ce dernier. Les RCB2 ont des fonctions principales comme l'inhibition de la libération de cytokines et celle de la migration des cellules immunitaires. En toute logique, plusieurs propriétés sont attribuées aux agonistes des RCB2 comme la réduction de la douleur due au processus inflammatoire, l'inhibition de la croissance tumorale ou encore des propriétés antinociceptives périphérique. En outre, il a été consigné que les récepteurs CB2, liés au SNC, sont associés à plusieurs types d'addiction vis-à-vis de certaines substances addictives, comme l'alcool ou la nicotine (66).

Le THC et les cannabinoïdes de synthèse provoquent une forte augmentation de la libération du neurotransmetteur dopaminergique, et de ce fait une augmentation de l'activité neuronale. Par contre, si le sujet présente une exposition chronique à ces drogues sur le long terme, l'augmentation de dopamine est significativement atténuée, ce qui présume de l'existence d'un phénomène de tolérance (59).

II.4.2 Constance d'inhibition des CS pour le RCB1

Tandis que la plupart des CS sont des agonistes entiers pour les RCB1, cette affinité est inversement proportionnelle à la constance d'inhibition ou K_i . Elle représente la concentration en inhibiteur nécessaire pour que la moitié des sites enzymatiques soit occupés. En d'autres termes, plus l'affinité d'un ligand pour un récepteur est grande, plus la constance d'inhibition (K_i) sera faible. La majorité des CS retrouvées dans les euphorisants légaux, notamment dans les produits de type SPICE, ont été spécialement sélectionnés pour leurs grandes affinités pour les RCB1, avec une puissance bien supérieur à celle du Δ^9 -THC (59) :

- La constance d'inhibition (K_i) du Δ^9 -THC pour les RCB1 est de 5 à 80 nM et de 1,7 à 75 nM pour les RCB2 (66).
- Le HU-210 présente une valeur K_i de 0,06 nM, elle se lie donc 100 fois plus aux RCB1 que le Δ^9 -THC (63).
- Le CP 47,497 lui possède une constance d'inhibition aux RCB1 de 9,54 K_i .
- Pour la famille JWH: JWH-018 (9 nM), JWH-073 (8,9 nM), JWH-398 (2,3 nM), JWH-250 (11 nM) (55).

Affinité des CS pour les récepteurs cérébraux CB₁ comparativement au THC (Gurney et al. 2014)

Substance	Ki (nM)	Affinité pour les récepteurs CB ₁ comparée à celle du THC
THC	41 ± 2	1
XLR-11	24 ± 5	X 2
JWH-018	9 ± 5	X 5
JWH-073	8,9 ± 2	X 5
CP 47,497	2,2 ± 0,5	X 20
AM-2201	1	X 40
HU-210	0,06 ± 0,01	X 700

Tableau 2 : Affinité des CS pour les récepteurs CB₁

Grâce aux travaux de Gurney et de son équipe, il est possible de comparer les Ki pour les RCB₁ de certains CS par rapport au THC, ce dernier est alors utilisé comme référence. Pour rappel, comme les RCB₁ sont majoritairement situés à l'intérieur du cerveau, ils sont responsables des effets psychoactifs des CS qui seront supérieurs à celui du THC. Les effets de stimulations du SEC et les effets hallucinogènes sont alors plus puissants. Ce qui explique aussi la majoration des effets toxiques des CS par rapport au cannabis traditionnel.

Les conséquences à long terme d'une utilisation de CS sont encore mal connues, car ils sont apparus seulement en 2008 sur le marché des substances récréatives, ce qui est très récemment par rapport aux autres drogues dites traditionnelles (71).

En pratique, on constate une augmentation des prises en charge médicales aux services d'urgences pour des patients ayant consommés des CS, ce qui n'existe presque pas pour les consommateurs de cannabis traditionnel. Notamment de nombreuses complications psychiatriques ont pu être observées pouvant aller jusqu'à l'automutilation (59).

II.5 PHARMACOCINETIQUE DES CS

L'action de l'organisme humain sur le médicament ou encore la pharmacocinétique permet d'étudier l'évolution du principe actif en plusieurs temps : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination (72). Son étude permet une meilleure compréhension des CS, de leurs effets et de leurs impacts sur le corps humain.

II.5.1 L'absorption du Δ^9 -THC et des CS fumés par inhalation

Malheureusement peu de données existent sur l'absorption des CS car ces molécules n'ont pas été administrées chez l'homme au cours d'études cliniques. Les seules informations disponibles sur les CS sont celles recueillies au cours d'hospitalisations de consommateurs (73). Mais les fortes ressemblances moléculaires et structurales entre le THC et les CS laissent penser à un comportement similaire.

L'absorption par cette voie de consommation est rapide. La biodisponibilité, la partie du principe actif inchangée qui rejoint la circulation générale, dépend du consommateur et de sa fréquence d'usage. Elle est estimée entre 23 % et 27 % pour les consommateurs fréquents et entre 10 % et 14 % pour les consommateurs occasionnels (73).

Le moyen de consommation le plus couramment utilisé que ce soit pour le cannabis et pour les CS reste l'inhalation de fumée via une cigarette contenant du tabac : « le joint ». Au cours de l'opération, la combustion de l'herbe de cannabis provoque une destruction importante du principe actif avec une libération de fortes concentrations de dérivés cancérigènes : benzantracène, benzopyrène, nitrosamines et aldéhydes.

II.5.2 Distribution du Δ^9 -THC et des CS dans le corps humain

Il existe peu de données sur la distribution des CS chez l'homme. La plupart des dosages de CS ont été effectués sur des patients lors d'une prise en charge

d'urgence à l'hôpital ou dans un contexte judiciaire. Ces derniers indiquent une distribution des CS similaire à celle du $\Delta 9$ -THC.

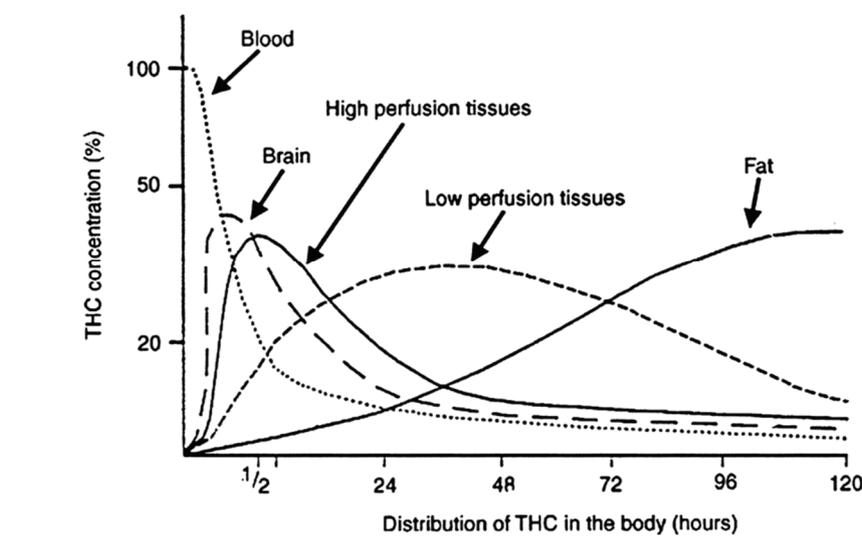


Figure 14 : Évolution des concentrations de THC dans le corps au cours du temps

Une fois que le $\Delta 9$ -THC atteint la circulation sanguine, 95 à 99% du principe actif va se lier aux protéines plasmatiques (lipoprotéines et albumine). La forte liaison tissulaire et la lipophilie de la molécule entraînent une forte fixation dans les graisses du corps, ce qui explique le changement de la distribution du THC au cours du temps. Dans un premier temps, la molécule est captée par les organes les plus vascularisés (cerveau, foie), puis les autres organes et enfin dans les tissus adipeux (73).

II.5.3 Métabolisme comparé entre le $\Delta 9$ -THC et les CS

Le métabolisme des cannabinoïdes est complexe, plus de 100 métabolites ont été identifiés seulement pour le $\Delta 9$ -THC. Pour mieux appréhender le métabolisme des CS, celui du principe actif du cannabis est souvent pris comme référence. Son métabolisme a lieu à l'intérieur des microsomes hépatiques humains où deux enzymes, les cytochrome 2C9 et 3A4 provoquent une hydroxylation sur le noyau aromatique du $\Delta 9$ -THC pour le métaboliser en 11-hydroxy- $\Delta 9$ -THC.

Ce dernier est le seul métabolite qui possède des propriétés psychoactives. Par la suite, l'oxydation supplémentaire des groupes hydroxydes restant va produire des acides carboxyliques à plusieurs positions le long de la chaîne latérale alkyle. Ces composés sont dépourvus d'effets biologiques (73) (74).

En d'autres termes, l'oxydation supplémentaire du métabolite actif 11-hydroxy- Δ 9-THC conduit à la formation du 11-nor-9-carboxy- Δ 9-THC qui lui est inactif. Il sera ensuite conjugué à la position carboxyle pour obtenir du glucuronide O-ester, ce dernier est le principal métabolite inactif qui une fois excrété, est retrouvé dans l'urine humaine (73).

La figure 15 présente la métabolisation du THC (75).

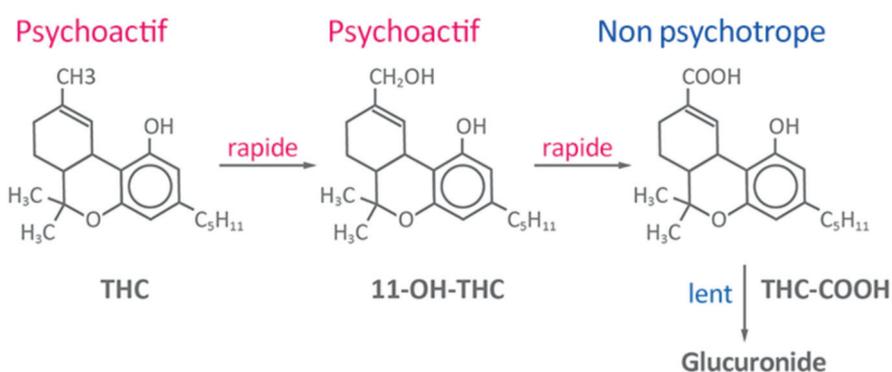


Figure 15 : Métabolisation du THC

II.5.4 Le métabolisme des CS

Le métabolisme des CS est étudié directement sur des sujets intoxiqués et in-vitro dans les microsomes hépatiques humains.

Comme le Δ 9-THC, la première étape du métabolisme des CS est une oxydation qui va provoquer la formation de dérivés hydroxylés. Ces réactions sont catalysées par deux types de cytochromes P-450 : CYP-2C9 et CYP-1A2. A contrario du Δ 9-THC qui après cette première étape devient un dérivé carboxylique inactif, les CS sont l'objet d'une seconde hydroxylation produisant plusieurs métabolites avec une activité

supérieure à celle du Δ^9 -THC. Cette réaction se produit le plus souvent sur la chaîne latérale (74).

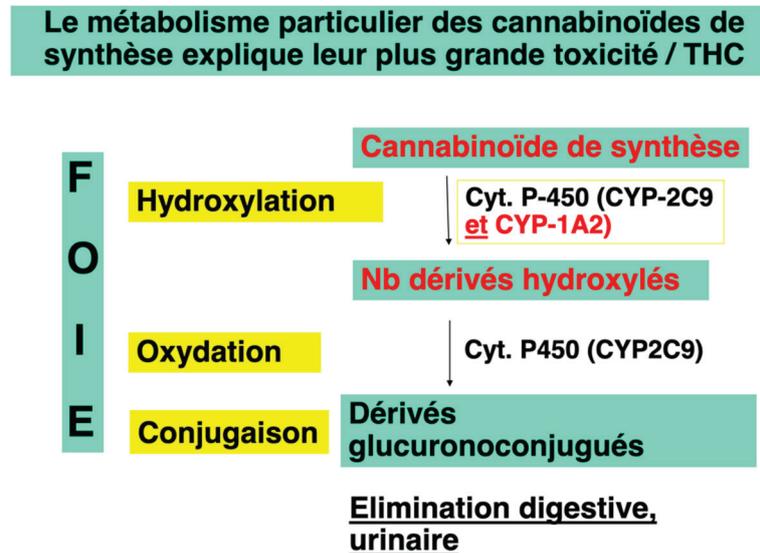


Figure 16 : Métabolisation des cannabinoïdes de synthèse

La principale voie du métabolisme des CS est la formation de dérivés monohydroxylés actifs. Ces métabolites entraînent une liaison et une activation prolongée des récepteurs RCB1, ce qui explique les effets cliniques observés chez les consommateurs de CS, mais aussi la sévérité et la fréquence de ces effets toxiques. Pour résumer, les effets indésirables liés à la consommation de CS peuvent être expliqués en partie par l'activité de leurs métabolites (74).

Si l'on prend l'exemple du CP 47,497, une étude clinique met en évidence la formation de 8 métabolites hydroxylés et 3 dérivés oxygénés après consommation et incubation par des microsomes hépatiques humains (74).

En dehors du foie, les cytochromes sont exprimés de manière ubiquitaire dans le corps humain et sont spécifiques aux tissus. Le CYP-2C9 est aussi exprimé au niveau de l'intestin, il est probable qu'il soit impliqué dans le métabolisme des CS lorsqu'ils sont ingérés par voie orale. Le CYP-1A2 lui, est exprimé au niveau du tissu pulmonaire, il doit donc aussi participer au métabolisme des CS consommés par la voie fumée ou par vaporisation.

Il existe des preuves de l'implication du CYP-2D6 dans le métabolisme de plusieurs CS, dont le JWH-018, dans les zones du cerveau où le RCB1 est fortement exprimé (hippocampe, cervelet, cortex). Le CYP-2D6 serait donc très impliqué dans la gestion des concentrations en CS dans le cerveau (74).

II.5.5 L'excrétion ou l'élimination

Après une absorption rapide par les organes et tissus richement vascularisé, le THC subira une épuration plasmatique en plusieurs phases d'élimination. Il existe une première phase d'élimination avec une demi-vie d'environ 1,5 heure à 2 heures en fonction de la consommation plus ou moins régulière du consommateur.

L'épuration plasmatique va lentement continuer par un transfert des organes et tissus adipeux vers le sang, ensuite l'élimination sera principalement par voie fécale dans un premier temps (65 à 80 %) puis enfin par voie urinaire (20 à 35 %) (73).

Les demi-vies ont été estimés pour le Δ 9-THC et ces métabolites par voie os et par voie I.V : THC : 25-36 heures ; 11-OH-THC : 12-36 heures ; THC-COOH : 25-55 heures (73).

Il existe peu d'étude et de données sur la métabolisation et l'élimination des CS. Néanmoins, comme le THC, les CS sont lipophiles et doivent devenir hydrosolubles afin d'être éliminé dans les urines. Pour cela, ils doivent se conjuguer avec l'acide glucuronique grâce à l'enzyme UDP-glucuronosyltransférases. Cette conjugaison a lieu dans le foie, plusieurs isozymes rentrent en jeu : UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, UGT1A10, UGT2B7 (73).

II.5.6 Exemple de la métabolisation du JWH-018

Le JWH-018 est un CS très présent et répandu dans de nombreux lots de marque des produits de type SPICE. La formation de métabolites biologiquement actifs explique les effets secondaires observés chez les consommateurs. Comme les autres CS, le JWH-018 produit des effets psychoactifs par la liaison et l'activation des RCB1 couplées à une protéine G du SNC (74) (76).

Une étude préclinique sur les souris suggère un lien entre la fréquence et la gravité des effets indésirables des CS avec l'action des métabolites du JWH-018. Selon les résultats, les cinq métabolites mono-hydroxylés (M1-M5) et un métabolite de type carboxy M6 n'ont pas la même affinité de liaison avec les récepteurs CB1.

A l'exception de M6 qui possède une très faible affinité, tous les autres se lient au RCB1 dans une gamme entre agoniste partiel faible et agoniste complet, plus précisément (74) (76) :

- Les 5 métabolites hydroxylés se lient aux RCB1 de la souris avec une affinité supérieure ou égale à celle du THC
- JWH-018 et M1 ont une affinité 10 fois supérieure à celle du THC pour RCB1.
- Le JWH-018, M2, M3 et M5 ont provoqué des niveaux d'activation agoniste complet des RCB1.
- Le JWH-018 et ces métabolites ont une affinité K_i pour les RCB1 selon cet ordre de classement entre 2 et 30 nM: JWH-018 = M1 > M2 > Δ^9 -THC = M3 = M4 = M5 \gg M6
- Le THC et le JWH-018 et M1 ont provoqué les effets suivants : ralentissement de l'activité locomotrice et une baisse de la température centrale.

Le figure 17 présente les 2 phases de métabolisation du JWH-018 (74).

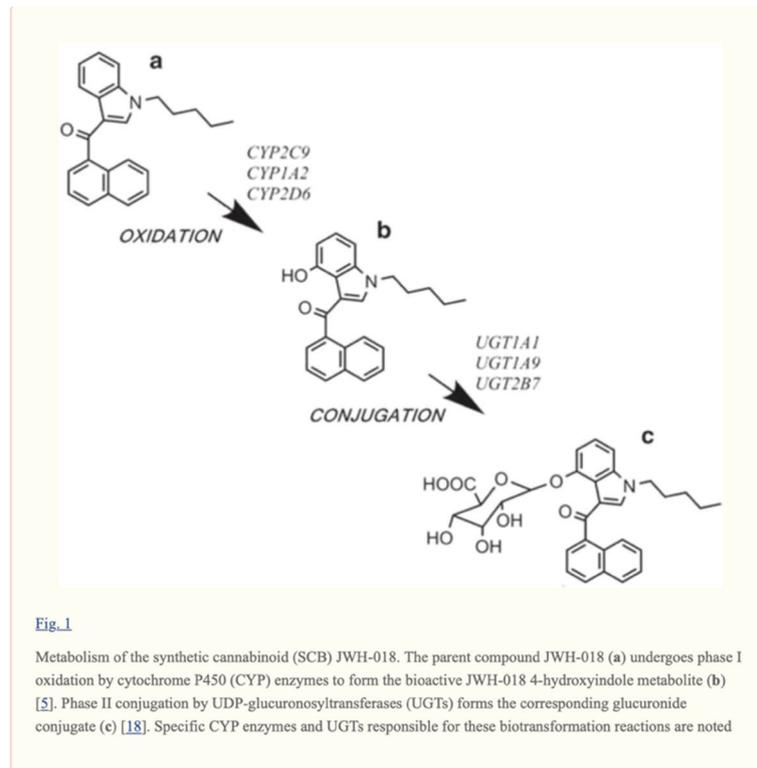


Figure 17 : Métabolisation du JWH-018

Chez l'homme, la première identification des métabolites du JWH-018 fut réalisée dans des prélèvements urinaires de patients ayant consommé des produits de type SPICE.

À partir du JWH-018, les métabolites sont obtenus par oxydation du cycle indole ou de la chaîne N-alkyle, ils deviennent alors des composés mono-hydroxylés. Ils sont alors excrétés dans les urines sous forme de conjugués d'acide glucuronique (74).

Les normes d'identification des métabolites du JWH-018 ont pu être établies à partir de 2011, ce qui rend possible des mesures quantitatives in vivo et in-vitro par chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse.

L'analyse des métabolites excrétés dans les urines collectées des patients indiquent une forte concentration de métabolites du JWH-018 principalement sous la forme conjuguée d'acide glucuronique.

Ces résultats ont été confirmés par d'autres laboratoires. Néanmoins, ces métabolites glucuronides sont absents dans le sérum des patients, ce qui indique que la conjugaison d'acide glucuronique est un facteur clé déterminant pour l'excrétion des métabolites de CS dans l'urine (74).

Il existe plusieurs types d'uridine diphosphate glucuronosyltransférase (UGT), intra et extra-hépatiques, impliqués dans le métabolisme du JWH-018 en fonction des différents organes :

- UGT1A1, UGT1A9 et UGT2B7 sont exprimés dans le foie
- UGT1A7 est exprimé dans le poumon
- UGT1A3 et l'UGT2B7 sont exprimées à la fois dans le cerveau et le foie. Ce sont les isoformes prédominants dans la génération de métabolites issus du JWH-018 qui sont ensuite retrouvées dans les urines. Leur présence dans le cerveau indique qu'ils interviennent dans la régulation de la concentration de CS et de leurs métabolites actifs au niveau des RCB1 (74).

La différence entre le métabolisme du cannabis et des CS est la présence de métabolites toujours actifs, conduisant à des propriétés pharmacocinétiques différentes. Le THC n'engendre qu'un seul métabolite biologiquement actif, le 11-OH-THC avec une affinité pour les RCB1 diminuée. Le JWH-018 quant à lui présente au moins 8 métabolites hydroxylés, certains possèdent une grande affinité de liaison et d'activation des RCB1 ainsi que pour les RCB2 (66).

Ceci explique aussi qu'une seule prise de CS peut mettre en danger la vie des consommateurs, car ils ont une toxicité majorée et engendrent des signes cliniques très différents de ceux du THC.

II.6 EFFET ET TOXICITE DES CANNABINOIDES DE SYNTHÈSE

Les études précliniques permettent d'évaluer les effets et la toxicité des CS sur le modèle animal avant une éventuelle administration à l'homme. Les signes cliniques d'une intoxication aiguë et chronique ont été évalués ainsi que les effets sur la mémoire et les propriétés anxiogènes. Les effets périnataux d'une administration de CS sur la descendance ont également été étudiés.

II.6.1 Études précliniques sur les effets et la toxicité des CS chez les animaux

Les CS sont des substances qui ont d'abord été développées dans un cadre de recherche clinique sur le SEC ou comme des thérapies potentielles. Par la suite, ces travaux de recherche publiés dans la presse scientifique ont été utilisés par des laboratoires clandestins afin de les synthétiser, de les produire et de les vendre comme des « *designer drugs* ». Ces types de substances sont devenus très populaires au début des années 2000, vendus sous les noms de SPICE.

Afin de pouvoir estimer les conséquences d'une telle consommation sur la santé humaine, de nombreuses études précliniques ont été réalisées bien avant l'émergence de ce nouveau type de drogue.

Grâce à une étude (77) dans laquelle 215 articles ont été étudiés, il est possible de mieux comprendre l'impact et la toxicité de la consommation de CS chez l'animal. Ces études concernent principalement le WIN55 qui est un aminoalkylindole, le cyclohexylphenol CP55,940 et le HU-210, mais aussi le JWH-018.

Durant ces études, l'administration aiguë de SC a été réalisée par la voie orale, la voie intraveineuse et la voie intra-péritonéale. Ces trois types d'administration ont été faites principalement chez des rongeurs, puis chez des porcs et des primates non-humains, permettant de démontrer qu'à la suite d'une administration de CS, les effets physiologiques observés sont dose-dépendants et similaires à ceux du THC : effets antiémèse, analgésie, catalepsie, hypomotricité et hypothermie (77).

II.6.2 Effets des CS comparés au THC chez les primates non humains

Chez les primates non-humains, les effets et les durées d'action de deux CS appartenant à la même famille, le JWH-073 et JWH-018, ont été comparés avec le THC. Les résultats montrent que les effets induits par les CS sont similaires à ceux induits par le THC, à des doses plus faibles, 0,032 mg/kg pour le JWH-018 comparé à 0,1 mg/kg de THC, pour une durée d'action plus courte (1,5h – 2,3h contre 3h pour le THC) (77).

II.6.3 Altération de la mémoire

Des études précliniques sur l'impact de la consommation de CS sur le comportement animal, notamment sur les déficiences cognitives entraînées par une consommation à long terme ont été opérées.

Chez le rat, une exposition chronique lors de l'adolescence, période de fort développement cérébrale, peut induire des altérations du cerveau et du comportement. L'administration chronique de CP 55,940 provoque une altération de la mémoire à court terme, et plus tard sur la mémoire spatiale une fois l'âge adulte atteint. Néanmoins, il n'y a pas d'effets durables sur la mémoire lors d'une exposition chez le rat d'âge adulte (78).

Toujours chez le rat, une altération et un déficit dans les compétences sociales et comportementales ont été constatés après l'administration de 1,2 mg/kg de WIN55-212-2. La reconnaissance sociale et des objets sont affectés chez l'adolescent comme chez l'adulte. Une exposition en continue pendant la puberté montrant des déficiences persistantes à l'âge adulte (77).

Chez les rongeurs adultes, les conséquences in vivo d'une exposition chronique au HU-210 induit une diminution du poids pendant les 4 premiers jours d'administration. Le gain de poids est lui aussi diminué sur les 14 jours qui suivent l'arrêt du traitement. Cet effet s'explique par une régulation négative dose-dépendante des RCB1. À l'inverse, les rats adolescents ont eu une prise de poids, avec une régression des RCB1 (77).

À dose unique (100µg/kg), le HU-210 peut induire différents effets en fonction de l'âge de l'animal. Pour l'adolescent rat, nous observons une diminution du nombre de RCB1 dans deux structures cérébrales : l'hippocampe et le noyau caudé. Chez le rat adulte, une augmentation du métabolisme du sucre dans le cerveau est observée, avec un retour à la normale les jours suivants (77).

En résumé, les conséquences d'une consommation de CS sont dépendantes de plusieurs facteurs chez l'animal : l'âge, la dose et la durée d'exposition. Une dépendance peut être développée au cours du temps, avec une modification de la quantité de RCB1 (77).

II.6.4 Propriété anxiogène

À la suite d'une administration de plusieurs types de CS chez l'animal, plusieurs observations suggèrent un lien entre les CS, l'activité sérotoninergique du cerveau et le niveau général d'anxiété ressenti par les animaux traités (77) :

- Une exposition à 100µg/kg de HU-210 (i.p) pendant 12 jours provoque chez les animaux une anxiété accrue qui elle-même est corrélée à une augmentation en concentration plasmique de cortisone par rapport aux animaux témoins.
- Chez le rat, ce comportement anxiogène est aussi observé lors de l'administration répétée de WIN55,212-2.
- En administration aiguë, le CP 55,940 provoque une angiogenèse chez une population de rat avec des prédispositions à l'anxiété, elle diminue avec le phénomène de tolérance. Une exposition au même CS, mais en doses répétées de 50µg/kg provoque une régulation positive des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A} dans deux zones du cerveau : cortex préfrontal et le noyau paraventriculaire hypothalamique.

II.6.5 Toxicité fœtale chez le rat

Contrairement à une exposition au cours de l'adolescence, les études qui portent sur l'exposition in utero semble provoquer peu d'effets indésirables (78) :

- Une exposition journalière de rats gravides au HU-210 (1,5 et 25 µg/kg) n'a pas eu d'impact sur la gestation, ni sur le comportement alimentaire après la naissance, par rapport au groupe test. De plus, les nouveau-nés exposés durant leur vie fœtale n'ont pas montré de différence par rapport au groupe témoin, que ce soit au niveau du poids de naissance, de la longueur du corps ou des fonctions immunitaires lymphocytaires.
- Les rats exposés à une dose de 1µg/kg de HU-210 présentent quant à eux une augmentation de la taille de la rate d'environ 17 %.
- L'exposition des nouveau-nés à des doses de WIN55,212-2 (0,5mg/kg s.c.) au cours de la gestation n'a eu aucun effet sur leur poids de naissance ou encore leurs développements cérébraux à l'âge adulte.

En résumé, les résultats de ces études chez le rat montrent qu'une exposition à différents types de CS au cours de l'adolescence et de l'âge adulte provoque des effets physiologiques et comportementaux dose-dépendants. Cependant, une exposition chronique lors de l'adolescence induit des altérations négatives du comportement qui persisteront à l'âge adulte.

II.6.6 Toxicité du JWH-250 et du JWH-073 chez la souris

Le JWH-250 et le JWH-073 sont deux CS avec une affinité pour les RCB1 et RCB2. Ils ont été l'objet d'une étude en 2016 afin de déterminer leur activité in vivo chez des souris. Administrés séparément, les deux CS provoquent chez le groupe de souris traitées des effets comportementaux, neurologiques et neurochimiques : hypothermie, catalepsie, réduction de l'activité motrice, augmentation nocive des seuils de tolérance à la douleur et à la chaleur, crise, myoclonie, hyperréflexie, agressivité (85) ...

Une étude par microdialyse permet de montrer qu'une co-administration de JWH-250 et de JWH-073 provoque une libération de dopamine dans le noyau accumbens du cerveau des souris.

La libération de ce neurotransmetteur dans cette zone spécifique, qui appartient à un circuit neural plus large nommé « circuit de la récompense », est le mécanisme d'action du cannabis et plus généralement des autres types de drogues. Cette dérégulation de la libération de dopamine est responsable de la sensation de satisfaction ressentie par les utilisateurs et conduit au phénomène de dépendance (79) (80).

Durant cette étude, l'administration simultanée du JWH-250 et du JWH-073 a montré une synergie possible des effets néfastes de ces composés individuels sur la souris. Ce constat permet d'expliquer la dangerosité et le potentiel risque d'abus des produits de type SPICE où souvent plusieurs CS sont présents (79).

II.6.7 Toxicité du JWH-018 chez la souris

Plus récemment, une étude de 2019 (81) sur le mécanisme de toxicité du JWH-018 a été réalisée. L'objectif est de mesurer l'impact d'une exposition aiguë de ce CS sur les processus d'apprentissage et de mémorisation chez la souris. Actuellement, il est difficile d'obtenir des autorisations pour l'étude de la toxicologie des CS directement chez l'homme. Le JWH-018 se fixe et active les RCB1, ces derniers sont très présents au niveau de l'hippocampe, zone du cerveau impliquée dans les processus d'apprentissage et de mémorisation.

Pour évaluer l'impact du JWH-018, une dose de 1mg/kg intrapéritonéale a été administrée à un groupe de souris. Une heure après, des comportements anormaux de type rotationnel, des convulsions sont apparus.

On veut comprendre quels sont les mécanismes des changements biologiques induits in-vivo par le JWH-018 impactant l'apprentissage et la mémoire chez la souris (81).

Des tests comportementaux, 2 heures après l'administration d'une dose de JWH-018, permettent d'évaluer les troubles de la mémoire, pour ce faire, sur le groupe de souris traitées et sur le groupe témoin trois types de tests (81) :

- The *Open-field test* (OFT), permet d'évaluer la réactivité émotionnelle (déplacement, comportement) des souris placées dans une enceinte inconnue considérée comme anxiogène pour l'animal (82).
- *The novel object recognition* (NOR), sur plusieurs jours l'apprentissage et la mémoire des souris sont évalués, permet de détecter les changements neuropsychologiques dûs à des produits psychoactifs (83).
- *The Tail Suspension Test* (TST), permet de mesurer le stress d'une souris suspendue par la queue.

Les résultats suivants ont permis d'évaluer l'impact du JWH-018 sur les comportements moteurs et anxieux des souris traitées (81) :

- Pour l'OFT, le groupe traité présente une augmentation de l'exploration et de l'activité locomotrice, avec une diminution du comportement anxieux dans un nouvel endroit.
- Pour le NOR Test, le groupe traité présente une diminution de l'indice de reconnaissance par rapport au groupe témoin.
- Pour le TST, le groupe traité présente un temps d'immobilisation plus élevé par rapport au groupe témoin.

L'ensemble de ces résultats suggèrent que le JWH-018 altère la rétention de la mémoire chez la souris.

Des changements dans le métabolome de l'hippocampe des souris traitées au JWH-018 ont été observés par rapport au groupe témoin (81) :

- Une réduction du N-acétyl-aspartane, marqueur des dommages neuronaux non-spécifiques à une maladie, suggère que ces éventuels dommages sont provoqués à cause de l'administration de JWH-018.

- Une augmentation de l'acide glutamique qui est un neurotransmetteur exciteur.
- Une augmentation des niveaux en phénylalanine, en tyrosine et en acide succinique. Ces molécules sont des intermédiaires du cycle de Krebs. Cela suggère que le JWH-018 influence le métabolisme de l'approvisionnement en énergie des cellules.
- Une augmentation significative de deux endocannabinoïdes : l'anandamide (AEA) et le 2-arachidonoylglycérol (2-AG). Tous deux ligands endogènes des RCB1, ils ont un rôle important dans le processus d'apprentissage et de mémorisation, mais aussi dans la transmission et la plasticité synaptique. Cette augmentation suggère que le JWH-018 provoque une modification du métabolisme des acides gras.

L'étude des mécanismes provoquant l'augmentation de l'AEA et de la 2-AG chez le groupe de souris traitées au JWH-018 a été réalisée. Après euthanasie des souris, leurs hippocampes ont été collectés pour pratiquer une extraction des protéines totales et de l'ARN messager (ARNm) qui code pour les enzymes de synthèse et de métabolisations des deux endocannabinoïdes.

Ainsi, les enzymes intervenant dans le cycle métabolite de l'AEA sont :

- l'enzyme N-acyl-phosphatidyléthanolamines-hydrolyse phospholipase qui réalise la biosynthèse de la molécule,
- l'enzyme intracellulaire Fatty acid amine hydrolase (FAAH) qui inactive l'AEA en la dégradant en acide arachidonique et en éthanolamine.

Pour le 2-AG, deux enzymes existent dans son cycle métabolique, la diacylglycérol lipase (DGL) et la monoacylglycérol lipase (MAGL).

Les résultats montrent que l'administration de JWH-018 provoque une diminution des niveaux d'expression d'ARNm des deux hydrolases, la FAAH et de la MAGL, ce qui provoque l'accumulation des deux endocannabinoïdes l'AEA et du 2-AG dans l'hippocampe du cerveau via les RCB1 (81).

L'altération des niveaux d'expression d'ARNm et des protéines du facteur neurotrophique issu du cerveau (BDNF) a été évaluée après administration de JWH-018.

Le BDNF est un modulateur dans la transmission synaptique, excitatrice et inhibitrice. Il joue également un rôle de médiateur dans plusieurs événements cellulaires importants, de la croissance neuronale à la formation des synapses. Il est donc un facteur modulateur des fonctions cognitives de la neuroplasticité synaptique. Au sein de l'hippocampe, il intervient dans le processus de mémorisation et de l'apprentissage. Les résultats montrent que l'exposition au JWH-018 induit une diminution du niveau d'ARNm et des protéines du BDNF. Cet effet a été prévenu par la co-administration de JWH-018 et d'AM251, antagoniste des RCB1. Par conséquent, les troubles de mémoire provoqués par l'administration de JWH-018 peuvent s'expliquer par la diminution de BDNF (81).

En résumé, les troubles de mémoire présents chez les souris traitées au JWH-018 s'expliquent par l'accumulation d'endocannabinoïdes tels que l'AEA et le 2-AG, ainsi qu'une suppression des protéines du BDNF dans l'hippocampe. Ceci permet de mieux quantifier les effets et la toxicité cérébrale d'une administration de CS chez l'animal.

Grâce aux résultats de ces études précliniques qui portent sur l'administration de CS chez les animaux, nous pouvons estimer ses potentiels effets toxiques chez l'homme. Il est suggéré que la consommation de CS n'est pas sans risques sur la santé physique et mentale humaine.

La majorité des consommateurs de CS recherchent des effets similaires à ceux du cannabis traditionnel : une relaxation du corps et de l'esprit, une stimulation de la pensée ou encore un sentiment de bien-être général. Cependant, par rapport au cannabis, les effets cliniques dus aux CS sont beaucoup plus marqués, avec des effets indésirables plus graves qui peuvent même entraîner la mort du consommateur (84).

II.6.8 Effets indésirables liés à la consommation de CS chez l'Homme

Ces substances psychoactives produisent des effets secondaires qui touchent plusieurs systèmes à l'intérieur du corps humain, ce qui est logique au vu de la répartition des RCB1 et de l'importance du SEC en physiologie humaine (60):

- Sur le système cardiovasculaire : tachycardie, hypertension, arythmie, infarctus du myocarde et arrêt cardiaque.
- Sur le système gastro-intestinal : nausées et vomissements.
- Sur le système rénal : nécrose tubulaire, néphrite interstitielle et, ou rhabdomyolyse.
- Sur le système sanguin : hémoptysie, hématurie, saignement du nez et des gencives et hémorragie interne.
- Sur le système neuronal : agitation, irritabilité, convulsion, sédation, déficits cognitifs, perte de mémoire et coma. De plus, des hémorragies sous-arachnoïdiennes et des accidents vasculaires cérébraux ont été reportés à la suite de l'utilisation de CS.
- Sur le système psychique : altération de l'état mental, anxiété, panique et psychose. Certains de ces symptômes ont été signalés comme étant persistants, c'est-à-dire toujours présents jusqu'à un mois après la consommation de CS. Plusieurs cas de consommateurs avec des idées suicidaires et d'automutilations ont été reportés.

II.6.9 Étude de cas sur les effets psychotiques liés à la consommation de CS

La consommation de CS peut induire une psychose. Cette maladie mentale affecte le fonctionnement normal du cerveau et peut modifier les pensées, les croyances ou encore les perceptions. Des troubles importants peuvent apparaître chez des patients, comme une dépression émotionnelle, des difficultés dans la communication ou encore des symptômes débilissants (85) (86).

En 2016, le premier cas d'une psychose déclenchée par une utilisation prolongée de CS chez un jeune patient américain de 18 ans est documenté (86). Il ne présentait ni d'antécédent de symptôme psychotique ou d'hospitalisation.

Lors de son admission aux services des urgences, il présentait depuis plus d'une semaine plusieurs symptômes psychotiques : insomnie, agitation, idées paranoïaques, pensée délirantes et fausses croyances. Quelques jours avant son hospitalisation, le patient présentait une aggravation de son état général, à la fois physique et mental : une rigidité corporelle progressive, un mutisme intermittent et un ralentissement cognitif global.

Le témoignage de l'entourage direct du patient indiquait une augmentation progressive de sa consommation de CS par voie inhalée au cours des 4 derniers mois. Durant cette période, le patient a développé les symptômes caractéristiques d'une psychose (hallucinations auditives paranoïaque, délires, insomnies, perte de mémoire à court terme) affectant les activités de sa vie quotidienne et ses relations familiales. Son évaluation clinique initiale était la suivante : grande confusion mentale, désorganisation de son processus de pensée et catatonie avec un mutisme partiel, posture et ses extrémités rigides. Sa communication verbale était altérée avec des problèmes pour exprimer ses pensées. Il semblait répondre à ses hallucinations auditives. Le patient ne présentait ni allergie médicamenteuse ou environnementale, avec une alcoolémie négative, mais une toxicologie urinaire positive pour le cannabis. L'ensemble des examens cliniques réalisés (scanner du cerveau, imagerie par résonance magnétique, électro-encéphalogramme) n'ont montré aucune particularité. Au cours de ses deux semaines d'hospitalisation, le patient a reçu le traitement médicamenteux suivant qui put le stabiliser en 10 jours :

- Lorazépam : 2 mg par voie orale, si besoin en cas d'anxiété, d'angoisse ou encore d'insomnie.
- Risperidone : 2 mg le matin et 3 mg le soir, pour le traitement des idées paranoïaques, de la rigidité et de la confusion mentale.

Le traitement a permis au patient de retrouver une humeur stable avec sa psychose et sa paranoïa traitées. Le principal risque de suicide et d'automutilation a

pu être alors écarté, le patient a été autorisé à rentrer à son domicile pour un suivi à l'extérieur de l'hôpital.

Une semaine après sa sortie, lors de sa consultation de suivi, le patient avait retrouvé sa cohérence avec un processus logique de pensée. À la suite de cet entretien, un ajustement posologique a été effectué avec une diminution des doses de rispéridone à 2 mg deux fois par jour. Puis une semaine plus tard, elle fut réduite à 3 mg uniquement le soir.

Malgré une stabilisation et une amélioration de l'état global du patient grâce à des doses d'antipsychotiques semaine après semaine, il se présenta une nouvelle fois à l'hôpital avec une récurrence de ces symptômes psychotiques. Le patient avait recommencé sa consommation de CS lié à son état de dépendance vis-à-vis de cette substance et avait arrêté son traitement antipsychotique. L'ensemble des symptômes est donc réapparu et a nécessité une nouvelle hospitalisation pour être prise en charge et être stabilisé.

Lors de cette seconde hospitalisation, l'arrêt de la consommation de CS et la reprise de rispéridone a permis une amélioration de son état psychique et a permis sa sortie, mais avec un suivi plus poussé. Pour une amélioration sur le long terme, le patient a dû bénéficier d'une hospitalisation partielle dans un centre de traitement des dépendances avec une prise en charge psychiatrique.

Il est important de souligner qu'un diagnostic et une prise en charge efficace doit être effectués le plus tôt possible, afin de soulager les symptômes liés à la détresse émotionnelle du patient et de limiter ses déficiences fonctionnelles.

Plusieurs études suggèrent que l'utilisation de CS pourrait induire le développement de symptômes psychotiques. La question est de savoir si les patients qui développent un premier épisode de psychose après consommation de CS ont des prédispositions sous-jacentes à cette maladie (86).

II.6.10 La prise en charge hospitalière de la psychose induite par les CS

Le principal problème lors de la prise en charge de ce type de patient est que le diagnostic toxicologique urinaire ou sérique est difficile, voire impossibles à réaliser dans le milieu hospitalier. Leur détection est interférée par les modifications structurales apportées par les chimistes/trafiquants sur les groupes fonctionnels des molécules. Cette limite de détection par les hôpitaux est l'une des motivations de consommation utilisée par les patients. En consommant préférentiellement des CS, ils souhaitent éviter d'être dépisté positifs à des tests de détection de THC lors de contrôle routier ou dans leur vie professionnelle (86).

C'est pour cette raison qu'en plus d'une toxicologie urinaire et sérique, d'autres tests diagnostiques sont réalisés pour détecter de possibles complications : numération de formule sanguine, électrocardiogramme, enzymes cardiaques et électrolytes (86).

Actuellement, il n'existe aucun antidote spécifique à la psychose induite par la consommation de CS. Le plus souvent, le traitement ne comprend que des mesures de soutien pour soulager le patient de ses symptômes. Ces derniers sont pris en charge avec une période d'observation du patient et des consultations psychiatriques si les symptômes persistent (86).

Pour la prise en charge médicamenteuse, les benzodiazépines sont les traitements prescrits en première intention pour soulager dans l'immédiat les symptômes psychotiques du patient comme l'anxiété et l'agitation. Les antipsychotiques sont indiqués seulement en deuxième intention, car ils peuvent potentiellement abaisser le seuil de convulsion, déjà provoquée par la consommation de CS (86).

Au-delà de la prise en charge immédiate, les traitements à long terme existent et visent un traitement non des symptômes, mais de la dépendance du patient aux CS. Parmi les options de traitement qui visent à modifier le comportement du patient sur la durée, il existe des thérapies comportementales cognitives ou encore des groupes de soutien qui visent un traitement en 12 étapes accompagné par d'anciennes personnes dépendantes (86).

II.6.11 Les symptômes psychotiques induits par la consommation de CS

Comme les CS sont des analogues du $\Delta 9$ -THC, une attention particulière est portée sur les symptômes psychotiques entraînés par la consommation de ces substances : altération des perceptions, catatonie, paranoïa, dépersonnalisation, dissociation et hallucinations auditives et visuelles.

Ces symptômes, de nature transitoire, sont la plupart du temps la raison qui pousse les consommateurs de CS à demander des soins médicaux d'urgence.

Ils peuvent avoir un impact sur les pronostics de santé mentale à long terme des consommateurs, avec plusieurs facteurs déterminants comme : l'âge d'exposition, les prédispositions psychiatriques, les facteurs génétiques et les traumatismes liés à l'enfance.

Des psychoses persistantes peuvent évoluer vers des cas de schizophrénie chronique, même en l'absence d'antécédent de maladie mentale. Par ailleurs, les consommateurs de CS présentent davantage de symptômes psychotiques par rapport aux consommateurs de cannabis exclusif. Les prises en charge médicales liées à la consommation de CS sont aussi plus lourdes, les thérapies par médicaments antipsychotiques plus importantes et les hospitalisations psychiatriques plus longues (59) (64).

En général, consommer du cannabis par inhalation de fumée ou par voie orale provoque des effets secondaires relativement mineurs, légers et bien tolérés pour la plupart des utilisateurs, allant d'une stimulation de l'appétit à l'hypotension orthostatique. Les consommateurs de CS recherchent les effets similaires provoqués par le cannabis traditionnel : euphorie, détente, joie, rires et hallucinations agréables. Mais la durée des effets psychoactif des CS est variable d'une molécule à l'autre. Certains effets peuvent persister jusqu'à 24h après la prise (70). La fréquence, la durée et la gravité des effets indésirables des CS sont beaucoup plus importants, rarement observés lors d'une consommation de cannabis traditionnel : crises de panique, paranoïa, hallucinations, psychose, idées suicidaires, hypertension artérielle, convulsions avec perte de connaissance (70). Néanmoins, il est possible d'observer des symptômes similaires dans les cas de surdosage extrêmes au $\Delta 9$ -THC, souvent lors des premières expérimentations des consommateurs jeunes.

Plusieurs décès sont en corrélation directe à la consommation de CS pour les raisons suivantes : dysrythmies cardiaques, convulsions avec perte de connaissance, toxicité hépatique et insuffisance rénale (59).

Chaque année, de nombreux CS ne cessent d'émerger sur le marché. Leur nombre n'est pas le seul problème que peut poser ces substances, elles sont de plus en plus puissantes, toxiques et mortelles.

L'une des particularités des CS est leur capacité à provoquer des intoxications de masse. À l'international, les États-Unis et la Russie ont connu plusieurs vagues d'empoisonnement. En 2014, sur une période de 14 jours, la Russie a été particulièrement touchée par le MDMB-FUBINACA provoquant 600 intoxications à travers le pays dont 15 morts. Ce n'est que 2 ans plus tard que le premier CS est identifié sur le marché européen. L'OEDT donne une alerte de santé publique grâce via son réseau d'alerte précoce. En 2015, c'est au tour des États-Unis de connaître une vague d'empoisonnement par le cannabinoïdes ADB-FUBINACA (64).

La consommation de CS n'implique pas uniquement des effets secondaires et des empoisonnements chez ces consommateurs, elle provoque aussi une dépendance physique et psychologique comme le principe actif du cannabis, ils sont tous des agonistes des RCB1 du SEC.

II.6.11 Prise en charge de la dépendance liée aux CS – Cas de la Nouvelle-Zélande

La Nouvelle-Zélande a été l'un des pays les plus touchés par les CS sous forme d'euphorisants légaux. L'exemple de ce pays montre les conséquences en santé publique d'un marché de CS non régulé. Entre 2013 et 2014, environ 3,5 millions de sachets d'euphorisants légaux ont été vendus dans plus de 4 000 magasins physiques de revente à travers tout le pays, avec plus de 300 types différents de CS vendus (87).

Selon l'étude de consommation *Global Drug Survey* de 2014, environ 10 % des 5 731 locaux interrogés ont répondu avoir déjà utilisés des CS durant l'année.

Cette forte consommation s'explique en partie par l'existence d'une forte utilisation de cannabis traditionnel dans la population générale, environ 14,6 % en 2009. Ce qui n'est pas étonnant, sachant que les raisons majeures qui poussent à la consommation de CS sont leur bas prix, entre 12 \$ à 16 \$ pour 2,5 grammes et 20 \$ pour 1 gramme de cannabis (87).

Selon les consommateurs de CS, d'autres facteurs ont permis d'atteindre un tel niveau de consommation comme le fait d'éviter le marché noir pour se procurer une dose, et d'avoir accès à ces substances à travers des magasins physiques donne une fausse impression de pureté et de sécurité aux produits vendus (87).

Au niveau législatif, le pays a tenté de limiter l'essor des *legals highs* à travers plusieurs textes de loi, l'amendement *the Misuse of Drugs Act* en 2011, puis en 2013 avec *the Psychoactive Substance Act*. Cela a permis d'imposer directement des contraintes aux fabricants de CS, lesquels devaient fournir une preuve de la faible innocuité de leurs produits avant de pouvoir accéder au marché et être vendus à la population.

Ces deux lois ont permis d'encadrer ce marché non régulé et de réduire de manière significative le nombre de CS en circulation à environ 40. Il n'existait plus que 156 magasins revendeurs disposant d'une licence spéciale (87). Il est désormais illégal de vendre ou de posséder des CS en Nouvelle-Zélande.

Une publication scientifique de 2015 porte sur la ville d'Auckland en Nouvelle-Zélande (87). Il s'agit de la première publication a présenté des données qualitatives sur un groupe d'adultes exprimant des difficultés quotidiennes avec leur consommation de CS dans un centre spécialisé de désintoxication.

Cette année-là, plusieurs cas de patients souffrant de dépendances et d'états de sevrage aux CS ont été décrits avec précision pour la première fois dans la littérature. L'objectif était de documenter les caractéristiques des traitements de sevrage des services de désintoxication intervenant dans la prise en charge de la dépendance aux CS. Entre mai 2013 et mai 2014, 47 patients se sont présentés avec un problème de dépendance directement lié aux CS. La moyenne d'âge des patients

pris en charge était de 31 ans. L'étendue des âges allait de 18 à 54 ans. Environ 93 % d'entre eux consommaient plus de 5 grammes d'euphorisants légaux, soit deux paquets par jour.

Il est intéressant de constater que chez les patients atteints de dépendance aux CS, il y avait une surreprésentation des pathologies mentales par rapport à la population générale. Environ 30 % d'entre eux présentaient au moins un trouble psychique handicapant comme la schizophrénie (6 %), la dépression psychotique (2 %), les troubles bipolaires (2 %) ou un trouble de l'anxiété (2 %). Pour expliquer ce chiffre, il existe plusieurs hypothèses :

- La consommation de CS peut déclencher des maladies mentales sur des patients ayant des prédispositions psychologiques, comme le principe actif du cannabis.
- Cette consommation peut aggraver les symptômes d'une maladie mentale existante.
- Le statut légal des CS les a rendus très populaires et accessibles pour la population de Nouvelle-Zélande.

Parmi les principaux problèmes observés dus à la consommation de CS, la majorité des patients présentaient une impossibilité de contrôler ou arrêter sa consommation à cause du syndrome de manque (87 %).

Ce syndrome apparaissait en général entre le premier et le deuxième jour qui suivait la tentative d'arrêt. Il implique une anxiété généralisée (60 %), des changements brusques d'humeurs (64 %), des nausées et une perte d'appétit (10 %), une intoxication (4 %), une automutilation (14 %) et une psychose (19 %).

Comme toute les drogues, cette consommation ne touche pas uniquement la sphère de la santé individuelle des consommateurs, mais aussi les relations interpersonnelles, le comportement du patient en société et leurs vies professionnelles.

La consommation de CS semble provoquer une forte dépendance, sur l'ensemble des substances consommées par les patients admis dans le service médical de désintoxication. Les CS étaient la troisième substance la plus rencontrée (4 %), bien après l'alcool (74 %) et les opiacés (11 %).

Cette dépendance semble même être plus forte que celle produite par le cannabis. Pendant la période de l'étude, six fois plus de patients ont été admis pour une aide au sevrage pour les CS que pour le cannabis traditionnel.

Les patients eux-mêmes signalèrent que les CS avaient une courte durée d'action avec un pic d'action rapidement atteint.

Les plus gros consommateurs déclarent avoir besoin de fumer environ toutes les deux heures, voir toutes les heures afin d'éviter les symptômes du syndrome de sevrage. Les symptômes les plus observés chez les patients sont les suivants : agitation (89 %), irritabilité (83 %), anxiété (55 %) et variations de l'humeur (55 %).

Pour les soulager de leurs symptômes désagréables, deux médicaments leur ont été administrés, du Diazepam et de la Quetiapine.

La Quetiapine est un antipsychotique de seconde génération, antagoniste des récepteurs sérotoninergique 5-HT_{2A} et dopaminergique D₂. Ce médicament possède des propriétés antidépressive et antipsychotique. Il est prescrit chez les patients présentant des états dépressifs majeurs, de schizophrénie et de troubles bipolaires (88) (89).

Le Diazepam est un anxiolytique appartenant à la classe des 1-4benzodiazépines et agissant directement sur le SNC. Il est un agoniste spécifique des récepteurs GABA-OMEGA et de ce fait module l'activité du canal chlore. Selon le VIDAL, ce médicament possède les propriétés suivantes : myorelaxant, anxiolytique, sédatif, hypnotique, anticonvulsivant et amnésiant. La grande majorité du temps, il est prescrit dans la prise en charge de l'anxiété. Il peut être aussi prescrit dans la prise en charge de sevrage alcoolique.

Néanmoins, ce médicament peut être lui aussi sujet des abus ou à des mésusages chez les patients abusant déjà de certaines substances médicamenteuses ou non.

Il est intéressant de constater que ce traitement utilisé dans les cas de sevrage aux CS présente lui-même des risques de ce même type lors d'une utilisation

prolongée, avec une dépendance physique possible et un syndrome de sevrage ou de rebond lors d'un arrêt trop brusque. Les patients peuvent aussi présenter des troubles ressemblant à ceux du sevrage aux CS : agitation, colère, idées délirantes et hallucinations (90) (91).

En plus de cette prise en charge médicamenteuse, environ 53 % des patients en période de sevrage ont dû être pris en charge dans une unité hospitalière spécialisée en désintoxication. La décision d'hospitalisation du patient a été évaluée en fonction des critères suivants : la condition physique et psychologique du patient et l'évaluation de son niveau de consommation (88).

En conclusion, les résultats de cette étude suggèrent qu'une utilisation régulière et intensive de CS peut provoquer un syndrome de sevrage cliniquement significatif. L'étude a été réalisée au cours d'une période où les CS étaient légalement vendus dans toute la Nouvelle-Zélande. L'une des explications qui peut expliquer une telle demande de prise en charge des patients consommateurs de CS, est la forte disponibilité du produit dans un marché non régulé. Un autre facteur explicatif est la puissance des CS vendus, qui est largement supérieure à celle du cannabis traditionnel (88).

D'autres rapports suggèrent eux aussi l'existence d'une dépendance physique et/ou psychologique provoquée par la consommation de CS. Par rapport au THC, le JWH-018 et le JWH-210 semblent engendrer une dépendance psychologique plus forte, car leurs effets sont plus importants sur le circuit de la récompense des consommateurs.

La dépendance physique au CS semble être dose dépendante et peut varier en intensité (66).

Au cours d'un sevrage progressif, des symptômes légers peuvent être observés : hypersudation, maux de tête, anxiété, insomnie, nausées, vomissements et perte d'appétit. Un sevrage brutal provoque des symptômes plus graves comme des crises récurrentes, des douleurs thoraciques avec tachycardie, des palpitations et une dyspnée (66).

Après avoir compris la différence entre la métabolisation du Δ 9-THC et des CS, le problème lié à leurs métabolites biologiquement actifs qui conservent une grande affinité des RCB1, il est facile de comprendre comment un surdosage peut provoquer une intoxication grave, voire la mort du consommateur. Des cas de décès ont aussi été rapportés en Europe. Ce fut le cas pour le MDMB-4en-PINACA en 2017 où 9 empoisonnements ayant entraîné la mort ont été signalés par les autorités en Hongrie et en Suède. Plus récemment encore, entre mai et août 2020, le 4F-MDMB-BICA est la cause de 21 décès en Hongrie (20).

Malgré les effets secondaires et la toxicité dont peuvent faire preuve les CS, ils restent des molécules initialement développées pour mieux comprendre le fonctionnement du système SEC. Leur mécanisme d'action similaire au principe actif du cannabis leur confère des propriétés pharmacologiques, mais leurs métabolismes conduit à la formation de métabolites actifs qui engendrent des effets indésirables plus fréquents et plus importants que ceux induits par le Δ 9-THC, notamment des symptômes psychiatriques accrus.

Au cours de tests sur les CS, ces derniers ont présenté certaines propriétés dues à leur mécanisme d'action : ils peuvent se fixer et activer les RCB2, à l'origine des propriétés anti-cancéreuses, anti-inflammatoires, antioxydantes, cardioprotectrices et immunosuppressives (77).

II.7 EFFETS THERAPEUTIQUES DES CANNABINOIDES DE SYNTHÈSE

Aujourd'hui, les CS représentent une des classes de médicaments de synthèse les plus importantes en termes de diversité structurale (84). Ces substances sont également des molécules candidates pour le développement de futurs médicaments dans les thérapies contre la douleur. Ils seraient efficaces contre des douleurs particulièrement difficiles à traiter en clinique : douleur chronique, neuropathique et viscérale. La grande variété de structures de cette classe permet aux chercheurs d'identifier un CS stable avec des propriétés analgésiques, sans propriétés psychoactives trop importantes (92).

Les CS représente de nouvelles opportunités comme des médicaments antalgiques contre la douleur chronique. Il peut potentiellement limiter l'utilisation des médicaments opioïdes.

II.7.1 Action des CS sur la transmission de la douleur et de sa perception

De nombreuses études précliniques sur les CS montrent leurs effets sur la douleur et la nociception, c'est-à-dire la perception par le SNC des phénomènes douloureux. Les CS modulent plusieurs cibles responsables du phénomène de la douleur : les récepteurs CB, certaines enzymes et certains canaux ioniques (92).

Les CS modulent l'activité des neurones pré et post-synaptiques, ce qui permet une action anti-inflammatoire. Des études précliniques sur les rongeurs ont démontré l'action antalgique des RCB2 sans les effets secondaires des RCB1. L'activation des RCB2 provoque une réduction de l'inflammation par inhibition de la dégranulation des mastocytes et la migration des neutrophiles (92).

Plus encore, cette réduction du phénomène inflammatoire par les CS permettrait une amélioration de la survie neuronale in vitro. Le mécanisme neuroprotecteur semble être lié à la suppression de la voie de signalisation MAP kinase dans la microglie par les CS. L'activation des RCB1 et RCB2 par les CS interfère avec l'activité pro-inflammatoire de la microglie in vitro. Ceci est observable par la diminution de facteurs pro-inflammatoires de la microglie (oxyde nitrique, TNF α , IL-1 β et IL-6), ainsi que la quantité d'ARNm correspondant à ces facteurs (93).

Les CS agonistes spécifiques des RCB2, comme le HU-308, réduisent les dommages neuronaux induits par l'activité pro-inflammatoire des cellules de la microglie. Ces CS spécifiques n'induisent pas les effets secondaires psychoactifs liés à l'activation des RCB1 et apparaissent donc comme des opportunités de traitement pour les maladies comportant une inflammation neuronale (93).

II.7.2 Le Dronabinol ou Marinol

Le Dronabinol est le premier CS commercialisé en tant que médicament sous le nom de marque Marinol, dès 1986 aux USA. Actuellement, ce traitement est aussi disponible en Australie, en Afrique du Sud et au Canada. Depuis 2003, les patients français peuvent avoir accès à ce médicament grâce à une ATU dissuasive mais seul le dosage de 2,5 mg est disponible (94).

Selon le VIDAL, ce médicament est utilisé pour les indications suivantes : prise en charge liée à l'anorexie dans les infections du sida, traitement et prévention des nausées et vomissements lors des chimiothérapies mais aussi dans le traitement des douleurs neuropathiques. Son mécanisme d'action est lié à son action sur les RCB1 du SEC (94). Il se présente sous forme de gélule dosée de 2,5 mg, 5 mg et 10 mg par voie orale (95).

Sa posologie usuelle est de 2,5 mg à 40 mg par jour, 2 fois par jour. Il n'existe pas de version pédiatrique. Les contre-indications sont les suivantes : allergies au principe actif, grossesses et/ou allaitements, antécédents cardiaques, épisodes psychotiques antérieurs ou psychiatriques (dépression, bipolarité) (95).



Figure 18 : Conditionnement interne et externe du Dronabinol ou Marinol

II.7.3 Le Nabilone ou Césamet

Parmi les CS utilisés comme médicaments déjà disponibles sur le marché, il est possible de citer le Nabilone, commercialisé sous le nom Césamet, il est disponible aux USA, Canada, Australie, Royaume-Uni et en Espagne. Il n'est pas disponible en ATU en France (94). Il se présente sous forme de gélule dosée de 0,25 mg, 0,5 mg et 1 mg. Son indication est le traitement des nausées et/ou vomissements aigus dans le cadre d'un traitement anticancéreux chez l'adulte. Son utilisation s'accompagne d'effets sédatifs et psychotropes.

Son utilisation est incompatible avec la prise d'alcool, les sédatifs, les hypnotiques

Une utilisation pédiatrique n'est pas recommandée, car son efficacité et son innocuité n'a pas encore été étudié dans cette tranche d'âge. Il est aussi utilisé pour stimuler l'appétit pour les cas d'anorexie liés aux infections du SIDA (96).

Sa posologie usuelle chez l'adulte est de 1 mg ou 2 mg, deux fois par jour. Habituellement, le traitement se prend la veille de la chimiothérapie et jusqu'à 24 heures après. Les contre-indications sont les suivantes : allergies au principe actif, grossesses et/ou allaitements, antécédents cardiaques, épisodes psychotiques antérieurs ou psychiatriques (dépression, bipolarité) (97).

Selon la monographie de ce médicament (96) :

« Les effets secondaires les plus fréquents du nabilone et leur incidence observée dans le cadre d'essais cliniques sont les suivants : somnolence (66,0%), vertige (58,8%), agitation psychologique (38,8%), sécheresse de la bouche (21,6%), dépression (14,0%), ataxie (12,8%), vision brouillée (12,8%), perturbation des sensations (12,4%), anorexie (7,6%), asthénie (7,6%), céphalée (7,2%), hypotension orthostatique (5,2%), euphorie (4,0%) et hallucinations (2,0%). »

En cas de surdosage même avec des doses usuelles prescrites, des signes avant-coureurs de type psychotiques peuvent apparaître : hallucinations, anxiété, dépression respiratoire et coma. Si le surdosage survient, il est conseillé de rassurer le patient verbalement, en l'isolant dans un endroit calme sous observation. Une fois

revenu à son état normal, le traitement peut reprendre à des doses plus faibles si la balance bénéfique/risque reste favorable pour la santé du patient (96).

Dans les cas de psychose en cas de surdosage, une utilisation d'antipsychotiques est possible. Une surveillance étroite du patient doit être réalisée (signes vitaux, gaz sanguins, électrolytes sériques). Une vidange gastrique et l'administration de charbon actif par voie orale peuvent limiter l'absorption intestinale de Nabilone (96).

Des études de toxicologies chez la souris, le rat, le chat et le singe ont été réalisées. Une hypoactivité, une ataxie et une dépression respiratoire ont été observées chez tous les animaux.



Figure 19 : Conditionnement interne et externe de Nabilone ou Césamet

CONCLUSION

En 2008 sur Internet, on constate l'émergence de nouveaux produits sensés imiter les effets du cannabis traditionnel. Ils sont vendus en toute légalité et portent le nom commercial de SPICE ou Legal High. Leur apparente légalité est mise en avant par des campagnes marketing agressives, leurs noms accrocheurs et leurs packagings colorés, ces ingrédients en font un succès parmi les plus jeunes consommateurs, souvent habitués au cannabis traditionnel.

Rapidement des cas d'addiction, d'empoisonnements et des décès sont signalés au Royaume-Unis puis dans le reste de l'Europe.

Plusieurs évolutions législatives vont interdire ces produits qui signeront l'avènement d'une nouvelle ère sur le marché des drogues, celle des nouveaux produits de synthèse. Ces derniers se vendent directement sur Internet, abolissant les frontières et les réglementations antidrogues internationales.

En réalité, les principes actifs des produits de type SPICE sont identifiés comme étant des cannabinoïdes de synthèse. Découverts et synthétisés pour la première fois dans les années 40 pour la recherche sur le système endocannabinoïde, ils sont détournés et utilisés par des chimistes/trafiquants peu scrupuleux pour les vendre sur le marché des drogues en utilisant les vides juridiques des lois internationales.

Ces molécules sont des agonistes complets des récepteurs CB1 du système endocannabinoïde, ils possèdent des effets psychoactifs pouvant être 200 fois plus puissants que ceux engendrés par le THC. Leur métabolisation dans le corps humain entraîne la formation de métabolites toujours actifs, à l'origine de leur forte toxicité et de leur pouvoir addictogène. En une seule prise, le consommateur s'expose à un risque de psychose, de défaillances d'organes (cœurs, poumons, foie, reins...) dont l'issue peut être létale. Les conséquences d'un usage à long terme restent encore inconnues à ce jour.

Comme il n'existe pas d'antidote à ces molécules, ni pour le THC, la prise en charge médicale est uniquement symptomatique lorsqu'elle est réalisée au service des urgences. La prévention et la réduction des risques pour des consommateurs devenus patients doivent devenir primordiales pour les politiques en santé publique. Légalisation, lieux de rencontre médicalisés à but préventif, tout peut être envisagé pour éviter l'inexorable avancée des conséquences humaines et médicales de cette addiction, manifestement hors de contrôle.

Néanmoins, les cannabinoïdes de synthèse ne sont pas uniquement synonymes d'addiction, de psychose et de mort. Comme le cannabis avec le Sativex, les cannabinoïdes de synthèse représentent aussi des opportunités thérapeutiques notamment dans la gestion de la douleur. À partir des CS, des médicaments ont vu le jour et sont actuellement autorisés sur le marché (Nabilone, Dronabinol), prouvant l'intérêt thérapeutique de ces molécules synthétiques.

En janvier 2023, après une longue étude sur la légalisation du cannabis en France, le Conseil économique social et environnemental a émis un avis favorable sur ce sujet. On constate que le résultat des politiques publiques de prohibition est un échec. Au lieu de limiter la consommation du cannabis, elles ont poussé les consommateurs hors la loi à chercher des produits de synthèse légaux imitant son effet. Des structures d'accueil et de soins pourraient être envisagées pour encadrer l'usage récréatif du cannabis, ce qui permettrait une politique de prévention et de réduction des risques (98).

En 2008 de nouveaux produits sensés imiter les effets du cannabis traditionnel sont vendus en toute légalité sur Internet. Ils portent le nom de SPICE ou de Legal High. Rapidement des cas d'addiction, d'empoisonnements et des décès sont signalés au Royaume-Unis puis dans le reste de l'Europe.

L'objectif de ma réflexion est de comprendre l'ampleur de ce phénomène, la nature exacte des principes actifs de ces produits et les risques liés à leur consommation à court et à long terme.

Dans une première partie, il s'agira d'évaluer la place occupée par le cannabis traditionnel sur le marché illicite des substances psychoactives en France et en Europe.

Dans une seconde partie, nous nous pencherons sur l'étude du phénomène du SPICE, ce qui nous amènera plus largement vers les cannabinoïdes de synthèse, leurs mécanismes d'action, leurs effets et leurs toxicités sur l'Homme et l'animal. En réalité, les principes actifs des produits de type SPICE sont identifiés comme étant des cannabinoïdes de synthèse. Découverts et synthétisés pour la première fois dans les années 40 pour la recherche sur le système endocannabinoïde, ils sont détournés et utilisés par des chimistes/trafiquants peu scrupuleux pour les vendre sur le marché des drogues en utilisant les vides juridiques des lois internationales.

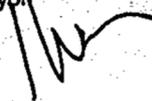
Agonistes complets des récepteurs CB1 du système endocannabinoïde, ils possèdent des effets psychoactifs pouvant être 200 fois plus puissants que ceux engendrés par le THC. Leur métabolisation dans le corps humain entraîne la formation de métabolites toujours actifs, à l'origine de leur forte toxicité et de leur pouvoir addictogène.

Néanmoins, les cannabinoïdes de synthèse ne sont pas uniquement synonymes d'addiction, de psychose et de mort, ils représentent aussi des opportunités thérapeutiques en devenir. Les médicaments comme le Nabilone et le Dronabinol illustrent l'intérêt de ces molécules synthétiques en thérapie.

Le Président de la thèse,

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le 22 mars 2023

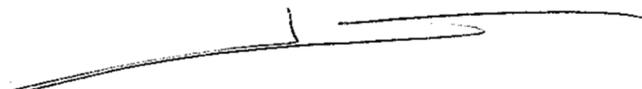
Professeur Luc ZIMMER
Faculté de Pharmacie-Université Lyon 1
Hospices Civils de Lyon



Vu, le Directeur de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,

Professeur C. DUSSART



Bibliographie :

1. Geo. En Chine, des tombes révèlent que les humains « fumaient » déjà du cannabis il y a 2500 ans. [En ligne]. 2019 [cité le 29 juin 2021]. Disponible : www.geo.fr/histoire/en-chine-des-tombes-revelent-que-les-humains-fumaient-deja-du-cannabis-il-y-a-2500-ans-196087
2. Geo. Le cannabis aurait été domestiqué pour la première fois il y a 12000 ans en Chine. [En ligne]. 2021 [cité le 29 juin 2021]. Disponible : www.geo.fr/environnement/le-cannabis-aurait-ete-domestique-pour-la-premiere-fois-il-y-a-12000-ans-en-chine-205550
3. Richard D, Senon J-L. Le cannabis dans l'histoire. Que Sais-Je. [En ligne]. 26 oct 2010 [cité 29 juin 2021];5e éd.:28-44. Disponible : www.cairn.info/le-cannabis--9782130584599-page-28.htm
4. Futura-Science. En chiffres : les effets thérapeutiques et délétères du cannabis. [En ligne]. [cité le 29 juin 2021]. Disponible : www.futura-sciences.com/sante/actualites/medecine-chiffres-effets-therapeutiques-deleteres-cannabis-54632/
5. Shennong - an overview | ScienceDirect Topics. [En ligne]. [cité le 29 juin 2021]. Disponible : <https://www.sciencedirect-com.ezp.em-lyon.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/shennong>
6. Pline : Histoire naturelle : livre XIX. [En ligne]. [cité le 29 juin 2021]. Disponible : <http://remacle.org/bloodwolf/erudits/plineancien/livre19.htm>
7. Cannabible. Histoire du cannabis : De la préhistoire à nos jours. [En ligne]. 2018 [cité le 29 juin 2021]. Disponible : www.cannabible.org/histoire-du-cannabis/
8. Grotenhermen F. Cannabis en médecine un guide pratique des applications médicales du cannabis et du THC. Allemagne. 2009. 212 p.
9. Bayer. Historique. [En ligne]. 2022 [cité le 29 juin 2021]. Disponible : <https://www.bayer.fr/fr/historique>
10. Druglibrary. The Marihuana Tax Act of 1937. [En ligne]. [cité le 29 juin 2021]. Disponible : <https://www.druglibrary.org/schaffer/hemp/taxact/mjtaxact.htm>
11. Timeline. How a racist hate-monger masterminded America's War on Drugs. [En ligne]. 2018 [cité le 29 juin 2021]. Disponible : <https://timeline.com/harry-anslinger-racist-war-on-drugs-prison-industrial-complex-fb5cbc281189>
12. Hash Marihuana & Hemp Museum. Le lobby anti-cannabis Archives. [En ligne]. 2020 [cité le 29 juin 2021]. Disponible : <https://hashmuseum.com/fr/collection/le-lobby-anti-cannabis/>

13. Dinafem. France : 100 ans de prohibition du cannabis. [En ligne]. 2016 [cité le 10 juillet 2021]. Disponible : <https://www.dinafem.org/fr/blog/prohibition-cannabis-france/>
14. Code de la santé publique - Article L3421-1 [En ligne]. Code de la santé publique. Disponible:https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043343299/
15. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). État des lieux de la consommation de cannabis en France [En ligne]. 2018 [cité le 10 juillet 2021]. Disponible : <https://www.youtube.com/watch?v=NlwlCwY3eE>
16. Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT). Drogues et addictions, données essentielles. Edition 2019. 204 p. Disponible : <https://www.ofdt.fr/publications/collections/rapports/ouvrages-collectifs/drogues-et-addictions-donnees-essentielles/>
17. Sensi Seeds. Le cannabis en Espagne - lois, usages et histoire [En ligne]. 2021 [cité le 8 septembre 2021]. Disponible : <https://sensiseeds.com/fr/blog/pays/le-cannabis-en-espagne-lois-usages-histoire/>
18. Sensi Seeds. Le cannabis aux Pays-Bas – lois, usages et histoire [En ligne]. 2021 [cité le 8 septembre 2021]. Disponible : <https://sensiseeds.com/fr/blog/pays/le-cannabis-aux-pays-bas-lois-usages-histoire/>
19. Sensi Seeds. Le cannabis en Italie – lois, usages et histoires [En ligne]. 2021 [cité le 8 septembre 2021]. Disponible : <https://sensiseeds.com/fr/blog/pays/le-cannabis-en-italie-lois-usages-histoire/>
20. Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT). Rapport européen sur les drogues : Tendances et évolutions [En ligne]. 2021. 60 p. Disponible:www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/13838/2021.2256_FR_02_.pdf
21. Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT). Rapport européen sur les drogues : Tendances et évolutions [En ligne]. 2022. 60 p. Disponible:www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/14644/20222419_TDAT22001FRN_PDF.pdf
22. Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT). Les addictions en France au temps du confinement [En ligne]. 2020 [cité le 8 septembre 2021]. Disponible : <https://www.ofdt.fr/publications/collections/tendances/les-addictions-en-france-au-temps-du-confinement/>
23. Service-public.fr. Consommation de drogue : une amende de 200 € à partir du 1er septembre. [En ligne]. 2021 [cité 10 juillet 2021]. Disponible : <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A14256>
24. Assemblée nationale. Compte-rendu de la séance du vendredi 25 octobre 2019. [En ligne]. 2019 [cité le 11 juillet 2021]. Disponible : <https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/comptes-rendus/seance/session-ordinaire-de-2019-2020/premiere-seance-du-vendredi-25-octobre-2019>

25. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Dossier thématique - Cannabis à usage médical - [En ligne]. 2020 [cité 11 juillet 2021]. Disponible : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical>
26. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Cannabis à usage médical : l'ANSM publie la liste des premiers pharmaciens participant à l'expérimentation. [En ligne]. 2021 [cité le 11 juillet 2021]. Disponible : <https://ansm.sante.fr/actualites/cannabis-a-usage-medical-lansm-publie-la-liste-des-premiers-pharmaciens-participant-a-l'experimentation>
27. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Dossier thématique - Cadre et mise en œuvre de l'expérimentation. [En ligne]. 2021 [cité 11 juillet 2021]. Disponible : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/cadre-et-mise-en-oeuvre-de-l'experimentation-du-cannabis-medical>
28. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Dossier thématique - Nous répondons à vos questions sur le cannabis. [En ligne]. 2021 [cité le 11 juillet 2021]. Disponible : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/nous-repondons-a-vos-questions-sur-le-cannabis-medical>
29. France info. Cannabis thérapeutique : l'hôpital de la Timone à Marseille expérimente le produit, autorisé depuis fin mars. [En ligne]. 2021 [cité le 11 juillet 2021]. Disponible : <https://france3-regions.francetvinfo.fr/provence-alpes-cote-d-azur/bouches-du-rhone/marseille/cannabis-therapeutique-l-hopital-de-la-timone-a-marseille-experimente-le-produit-autorise-depuis-fin-mars-2104636.html>
30. ARTE. Le Dessous des Cartes – Cannabis, un marché mondial. [En ligne]. 2017 [cité le 11 juillet 2021]. Disponible : https://boutique.arte.tv/detail/ddc_cannabis_un_marche_mondial
31. Observatoire français des drogues et des toxicomanies. Une analyse comparée des expériences de régulation du cannabis (Colorado, État de Washington, Uruguay). INH ; 2017. 76 p. Disponible : <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/CannalexRFS.pdf>
32. Venance L, Maldonado R, Manzoni O. Le système endocannabinoïde central. Médecine/Sciences (Paris). 2004;20(1):45-53.
33. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. Science. 18 déc 1992;258(5090):1946-9.
34. Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). Expertise collective : Cannabis – Quels effets sur le comportement et la santé ? – Système endocannabinoïde et cannabinoïdes exogènes. [En ligne]. 2001 [cité le 6 juillet 2021]. Disponible : <https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/171/?sequence=19>

35. Swiss Medical Cannabis. Le système endocannabinoïde est essentiel à l'équilibre de votre corps. [En ligne]. 2019 [cité le 7 juillet 2021]. Disponible : <https://swissmedicalcannabis.ch/le-systeme-endocannabinoide-est-essentiel-a-lequilibre-de-votre-corps/>
36. Swiss Medical Cannabis. Phytocannabinoïdes et Terpénoïdes – Les principaux composés du cannabis. [En ligne]. 2019 [cité le 6 juillet 2021]. Disponible : <https://swissmedicalcannabis.ch/phytocannabinoïdes-terpenoïdes/>
37. Maroon J, Bost J. Review of the neurological benefits of phytocannabinoids. *Surg Neurol Int.* 2018;9:91.
38. Info-radiologie. Tronc cérébral : rôle et radioanatomie (IRM). [En ligne]. 2005 [cité le 13 juillet 2021]. Disponible : <https://www.info-radiologie.ch/tronc-cerebral.php>
39. Cooray R, Gupta V, Suphioglu C. Current Aspects of the Endocannabinoid System and Targeted THC and CBD Phytocannabinoids as Potential Therapeutics for Parkinson's and Alzheimer's Diseases: a Review. *Mol Neurobiol.* nov 2020;57(11):4878-4890.
40. Leleu-Chavain N, Biot C, Chavatte P, Millet R. Du cannabis aux agonistes sélectifs du récepteur CB2 : Des molécules aux nombreuses vertus thérapeutiques. *Médecine/sciences.* Mai 2013;29:523-528.
41. Turner AR, Spurling BC, Agrawal S. Marijuana Toxicity. StatPearls Publishing. 2022.
42. Ng T, Gupta V. Tetrahydrocannabinol (THC). StatPearls Publishing. 2022.
43. Ordre des infirmières et infirmiers du Québec. Syndrome d'hyperémèse cannabinoïde. [En ligne]. 2019 [cité le 14 juillet 2021]. Disponible : <https://www.oiiq.org/syndrome-d-hyperemese-cannabinoide>
44. Clinique Nouveau Départ. Le cannabis et le syndrome amotivationnel. [En ligne]. 2020 [cité le 16 juillet 2021]. Disponible : <https://www.cliniquenouveaudepart.com/blog/le-cannabis-et-le-syndrome-amotivationnel/>
45. Patel J, Marwaha R. Cannabis Use Disorder. StatPearls Publishing. 2022.
46. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence Avis 22 octobre 2014. [En ligne]. 2014 [cité le 16 juillet 2021]. Disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13520_SATIVEX_Ins_Avis2post-audition_CT13520.pdf
47. European Medicines Agency (EMA). Annexe 1 – Résumé des caractéristiques du produit. [En ligne]. [cité le 22 juillet 2021]. Disponible : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_fr.pdf

48. Haute Autorité de Santé. EPIDYOLEX (cannabidiol). [En ligne]. 2020 [cité le 21 juillet 2021]. Disponible : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3184448/fr/epidyolex-cannabidiol
49. VIH. Nouveaux produits de synthèse : Portrait d'un phénomène. [En ligne]. 2014 [cité le 9 septembre 2021]. Disponible : <https://vih.org/20140117/nouveaux-produits-de-synthese-portrait-dun-phenomene/>
50. Cadet-Taïrou A, Gandilhon M, Gérôme C, Martinez M, Milhet M, Detrez V, et al. 1999-2019: Les mutations des usages et de l'offre de drogues en France. Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT); 2019.72 p. Disponible : <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxac2a9.pdf>
51. Hogge M. Euphorisants légaux et nouvelles drogues de synthèse : enjeux et risques sanitaires. *Psychotropes*. 2014;20(3):79-100.
52. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. The EU Early Warning System on new psychoactive substances (NPS). [En ligne]. 2019 [cité le 30 août 2021]. Disponible : https://www.emcdda.europa.eu/publications/topic-overviews/eu-early-warning-system_en
53. Euronews. Le casse-tête des nouvelles drogues de synthèse. [En ligne]. 2020 [cité le 9 septembre 2021]. Disponible : <https://www.youtube.com/watch?v=5PLFH2Dxra0>
54. Observatoire français des drogues et des toxicomanies. Synthèse thématique : nouveaux produits de synthèse. [En ligne]. 2018 [cité le 9 septembre 2021]. Disponible : <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/nouveaux-produits-de-synthese/>
55. Observatoire français des drogues et des toxicomanies. DADE 2019. [En ligne]. [cité le 6 juin 2021]. Disponible : <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/DADE2019.pdf>
56. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Synthetic cannabinoids and « Spice » drug profile. [En ligne]. [cité 15 sept 2021]. Disponible : <https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cannabinoids>
57. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Understanding the « Spice » phenomenon. Publications Office of the European Union; 2009. 34 p. Disponible : https://www.emcdda.europa.eu/publications/thematic-papers/understanding-spice-phenomenon_en
58. Auwärter V, Dresen S, Weinmann W, Müller M, Pütz M, Ferreirós N. 'Spice' and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs? *Journal of Mass Spectrometry*. 2009;44(5):832-837.
59. Yeruva RR, Mekala HM, Sidhu M, Lippmann S. Synthetic Cannabinoids—" Spice" Can Induce a Psychosis: A Brief Review. *Innovations Clinical Neuroscience*. 2019;16(1-2):31-32.

60. Chemical & Engineering News. John W. Huffman. [En ligne]. 2010 [cité le 15 août 2021]. Disponible : <https://cen.acs.org/articles/88/i26/John-W-Huffman.html>
61. Seely KA, Lapoint J, Moran JH, Fattore L. Spice drugs are more than harmless herbal blends: a review of the pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids. *Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2012;39(2):234-243
62. Scocard A, Benyamina A, Coscas S, Karila L. Cannabinoïdes de synthèse: une nouvelle matrice des addictions. *Presse Médicale*. 2017;46(1):11-22.
63. European Monitoring Centre for Drugs and Addiction. Cannabinoïdes de synthèse et «Spice»: fiche drogue. [En ligne]. 2010 [cité le 15 août 2021]. Disponible : <https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cannabinoids/fr>
64. European Monitoring Centre for Drugs and Addiction. Les cannabinoïdes de synthèse en Europe. [En ligne]. 2017 [cité le 11 août 2021]. Disponible : https://www.emcdda.europa.eu/topics/pods/synthetic-cannabinoids_fr
65. Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT). Drogues et addictions, données essentielles. 2019. 204 p. Disponible : <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/DADE2019.pdf>
66. Chung EY, Cha HJ, Min HK, Yun J. Pharmacology and adverse effects of new psychoactive substances: synthetic cannabinoid receptor agonists. *Archives of Pharmacal Research*. 2021;44:402-413.
67. The White House. National Drug Control Strategy. Synthetic Drugs (a.k.a. K2, Spice, Bath Salts, etc.) [En ligne]. 2012 [cité 21 août 2021]. Disponible : <https://obamawhitehouse.archives.gov/ondcp/ondcp-fact-sheets/synthetic-drugs-k2-spice-bath-salts>
68. Drogues Info Service. La liste des cannabinoïdes de synthèse interdits en France s'élargit. [En ligne]. 2018 [cité le 4 mars 2023]. Disponible : <https://www.drogues-info-service.fr/Actualites/La-liste-des-cannabinoïdes-de-synthese-interdits-en-France-s-elargit>
69. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). Compte-rendu de la Commission des stupéfiants et psychotropes du 4 février 2021 [En ligne]. 2021 [cité le 4 mars 2023]. Disponible : <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/05/04/cr-csp-psa-2021-02-04.pdf>
70. Grand Est Addictions. Cannabinoïdes de synthèse. [En ligne]. 2022 [cité le 4 mars 2023]. Disponible : https://www.grandestaddictions.org/sites/default/files/field-files/cannabinoïdes_de_synthese_-_synthese_2.pdf
71. Université de Rouen, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Laboratoire de Toxicologie. [En ligne]. 2018 [cité le 10 décembre 2022]. Disponible : https://www.acadpharm.org/dos_public/Pr_Gouille_-_ANP_-_C_de_synthese_-_Final_11-04-2018.pdf

72. Le manuel MSD. Revue générale de la pharmacocinétique. [En ligne]. 2022 [cité le 10 décembre 2022]. Disponible : <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/pharmacologie-clinique/pharmacocin%C3%A9tique/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-de-la-pharmacocin%C3%A9tique>
73. Goullé J-P, Guerbet M. Les grands traits de la pharmacocinétique du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC); les nouveaux cannabinoïdes de synthèse; le cannabis et la sécurité routière. Bulletin Académie National de Médecine. 2014;198(3):541-557.
74. Tai S, Fantegrossi WE. Pharmacological and Toxicological Effects of Synthetic Cannabinoids and Their Metabolites. Current Topics Behavioral Neurosciences. 2017;32:249-62.
75. Moore N. Cannabis & THC : Understanding the effects & liability. [En ligne]. 2022 [cité le 10 décembre 2022]. Disponible : <https://www.jdsupra.com/legalnews/cannabis-thc-understanding-the-effects-4143138/>
76. Brents LK, Reichard EE, Zimmerman SM, Moran JH, Fantegrossi WE, Prather PL. Phase I hydroxylated metabolites of the K2 synthetic cannabinoid JWH-018 retain in vitro and in vivo cannabinoid 1 receptor affinity and activity. PloS One. 2011;6(7)
77. Castaneto MS, Gorelick DA, Desrosiers NA, Hartman RL, Pirard S, Huestis MA. Synthetic Cannabinoids: Epidemiology, Pharmacodynamics, and Clinical Implications. Drug Alcohol Depend. 2014:12-41.
78. Renard J, Krebs MO, Jay TM, Le Pen G. Long-term cognitive impairments induced by chronic cannabinoid exposure during adolescence in rats: a strain comparison. Psychopharmacology. 2012;225(4):781-790.
79. Ossato A, Canazza I, Trapella C, Vincenzi F, De Luca MA, Rimondo C, et al. Effect of JWH-250, JWH-073 and their interaction on « tetrad », sensorimotor, neurological and neurochemical responses in mice. Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2016;67:31-50.
80. Académie nationale de médecine. La place de la dopamine dans les processus de dépendance aux drogues. [En ligne]. 2002 [cité 24 sept 2021]. Disponible : <https://www.academie-medecine.fr/la-place-de-la-dopamine-dans-les-processus-de-dependance-aux-drogues>
81. Li R, Fukumori R, Takeda T, Song Y, Morimoto S, Kikura-Hanajiri R, et al. Elevation of endocannabinoids in the brain by synthetic cannabinoid JWH-018: mechanism and effect on learning and memory. Scientific Report. 2019.
82. Académie nationale de Pharmacie. Open field test. [En ligne]. 2014 [cité 24 sept 2021]. Disponible : http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Open_field_test
83. Lueptow, L. M. Novel Object Recognition Test for the Investigation of Learning and Memory in Mice. Journal of Visualized Experiments. 2017.

84. Luethi D, Liechti ME. Designer drugs: mechanism of action and adverse effects. *Archives of Toxicology*. 2020;94(4):1085-1133.
85. Québec – Santé. Troubles psychotiques. [En ligne]. 2022 [cité le 27 janvier 2021]. Disponible : <https://www.quebec.ca/sante/problemes-de-sante/sante-mentale-maladie-mentale/troubles-psychotiques>
86. Roberto AJ, Lorenzo A, Li KJ, Young J, Mohan A, Pinnaka S, et al. First-Episode of Synthetic Cannabinoid-Induced Psychosis in a Young Adult, Successfully Managed with Hospitalization and Risperidone. *Case Reports in Psychiatry*. 2016;2016
87. Macfarlane V, Christie G. Synthetic cannabinoid withdrawal: A new demand on detoxification services. *Drug and Alcohol Review*. 2015;34(2): 147-153
88. VIDAL. Substance active Quétiapine. [En ligne]. 2013 [cité le 27 sept 2021]. Disponible : <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/quetiapine-23416.html>
89. Collège National de Pharmacologie Médicale. Quétiapine. [En ligne]. 2018 [cité le 27 septembre 2021]. Disponible : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/quetiapine>
90. VIDAL. Substance active Diazépam. [En ligne]. 2013 [cité le 27 septembre 2021]. Disponible : <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/diazepam-1232.html>
91. Ministère de la Santé et de la Prévention - Base de données publique des médicaments. Notice patient – DIAZEPAM 10 mg, comprimé. [En ligne]. 2020 [cité le 27 sept 2021]. Disponible : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68176802&typedoc=N>
92. Tamba BI, Stanciu GD, Urîtu CM, Rezus E, Stefanescu R, Mihai CT, et al. Challenges and Opportunities in Preclinical Research of Synthetic Cannabinoids for Pain Therapy. *Medicina*. 2020;56(1):24.
93. Young AP, Denovan-Wright EM. Synthetic cannabinoids reduce the inflammatory activity of microglia and subsequently improve neuronal survival in vitro. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2022;105:29-43.
94. Le quotidien du pharmacien. Cannabinoïdes de synthèse. [En ligne]. 2018 [cité le 27 septembre 2021]. Disponible : www.lequotidiendupharmacien.fr/formation/specialites-medicales/cannabinoïdes-de-synthese
95. VIDAL. Substance active Dronabinol. [En ligne]. 2013 [cité le 27 décembre 2022]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/dronabinol-19917.html>
96. Bausch Health. Monographie de produit – CESAMET(Nabilone). [En ligne]. 2019 [cité le 27 décembre 2022]. Disponible : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00051390.PDF

97. NORML France. Spécialités Pharmaceutiques. [En ligne]. 2017 [cité le 27 décembre 2022]. Disponible : www.norml.fr/sante-prevention-rdr/portail-professionnels-de-sante/specialites-pharmaceutiques/
98. Le Messenger. Légalisation du cannabis en France : le Cese a donné un avis favorable. [En ligne]. 2023 [cité le 02 février 2023]. Disponible : www.lemessenger.fr/54150/article/2023-01-25/legalisation-du-cannabis-en-france-le-cese-donne-un-avis-favorable

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

OUILLON Jean-Michel

Les cannabinoïdes de synthèse

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2023, 117 p.

RESUME

En 2008 de nouveaux produits sensés imiter les effets du cannabis traditionnel sont vendus en toute légalité sur Internet. Ils portent le nom de SPICE ou de Legal High. Rapidement des cas d'addiction, d'empoisonnements et des décès sont signalés au Royaume-Unis puis dans le reste de l'Europe.

L'objectif de ma réflexion est de comprendre l'ampleur de ce phénomène, la nature exacte des principes actifs de ces produits et les risques liés à leur consommation à court et à long terme.

Dans une première partie, il s'agira d'évaluer la place occupée par le cannabis traditionnel sur le marché illicite des substances psychoactives en France et en Europe.

Dans une seconde partie, nous nous pencherons sur l'étude du phénomène du SPICE, ce qui nous amènera plus largement vers les cannabinoïdes de synthèse, leurs mécanismes d'action, leurs effets et leurs toxicités sur l'Homme et l'animal.

En réalité, les principes actifs des produits de type SPICE sont identifiés comme étant des cannabinoïdes de synthèse. Découverts et synthétisés pour la première fois dans les années 40 pour la recherche sur le système endocannabinoïde, ils sont détournés et utilisés par des chimistes/trafiquants peu scrupuleux pour les vendre sur le marché des drogues en utilisant les vides juridiques des lois internationales.

Agonistes complets des récepteurs CB1 du système endocannabinoïde, ils possèdent des effets psychoactifs pouvant être 200 fois plus puissants que ceux engendrés par le THC. Leur métabolisation dans le corps humain entraîne la formation de métabolites toujours actifs, à l'origine de leur forte toxicité et de leur pouvoir addictogène.

Néanmoins, les cannabinoïdes de synthèse ne sont pas uniquement synonymes d'addiction, de psychose et de mort, ils représentent aussi des opportunités thérapeutiques en devenir. Les médicaments comme le Nabilone et le Dronabinol illustrent l'intérêt de ces molécules synthétiques en thérapie.

MOTS CLES

Cannabinoïdes de synthèse ; Addiction

JURY

M. ZIMMER Luc, Pharmacien, PU-PH Pharmacologie, Directeur du CERMEP

M. FOUILLET Bruno, Pharmacien, Professeur de toxicologie et Maître de Conférences des Universités

M. CHAUVEL Romain, Pharmacien industriel

DATE DE SOUTENANCE

Vendredi 28 avril 2023