



HAL
open science

Cannabis : quels examens biologiques en milieu hospitalier ?

Jean Claude Alvarez

► **To cite this version:**

Jean Claude Alvarez. Cannabis : quels examens biologiques en milieu hospitalier ?. La Presse Médicale Formation, 2020, 1, pp.278 - 284. <10.1016/j.lpmfor.2020.05.022>. <hal-03491157>

HAL Id: hal-03491157

<https://hal.science/hal-03491157v1>

Submitted on 14 Sep 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

LPM Formation

Dossier thématique : Maladies liées à la consommation de cannabis

Mise au point

Cannabis : quels examens biologiques en milieu hospitalier ?

Cannabis: what biological tests in the hospital environment ?

Jean Claude Alvarez *

Service de Pharmacologie Toxicologie, Centre Hospitalier Universitaire Raymond Poincaré, AP-HP, INSERM U-1173, Université Paris-Saclay (Versailles-St Quentin-en-Yvelines), 92380 Garches, FRANCE

*Auteur correspondant

Laboratoire de Pharmacologie – Toxicologie, Hôpital Raymond Poincaré, AP-HP, 104 Boulevard Raymond Poincaré, 92380 Garches, France

jean-claude.alvarez@aphp.fr

Points essentiels :

- La cinétique sanguine du tétrahydrocannabinol (THC) est différente entre les consommateurs occasionnels (CO) et les consommateurs chroniques (CC) pour une même dose absorbée de cannabis
- L'inhalation de cannabis conduit à une élévation rapide du THC dans le sang avec une concentration maximale 5 minutes après la fin de la consommation, puis décroissance et disparition environ 6 heures après chez les CO et plus de 24h après chez les CC
- L'élimination est urinaire sous la forme de THC-COOH, métabolite ultime du THC, qui persiste plusieurs jours dans les urines
- Le dépistage urinaire par immunoanalyse dirigé contre le THC-COOH sera positif durant plusieurs jours, alors qu'un dépistage salivaire dirigé contre le THC buccal provenant de la consommation sera positif durant quelques heures
- Les dosages en chromatographie peuvent être réalisés dans tous les milieux biologiques, y compris les cheveux afin de permettre de déterminer les habitudes de consommation

Essential points:

- The blood pharmacokinetics of tetrahydrocannabinol (THC) are different between occasional users (CO) and chronic users (CC) for the same absorbed dose of cannabis
- Inhalation of cannabis leads to a rapid rise in THC in the blood with a maximum concentration obtained 5 minutes after the end of consumption, then decrease and disappear about 6 hours after in OC and more than 24 hours after in CC
- Elimination is in the form of urinary THC-COOH, the ultimate metabolite of THC, which persists for several days in the urine
- Urine immunoassay screening directed against THC-COOH will be positive for several days, while saliva screening directed against oral THC from consumption will be positive for a few hours
- Chromatography assays can be carried out in all biological matrices, including the hair, which allows to determine consumption habits.

Introduction

Pas moins d'une soixantaine de cannabinoïdes ont été répertoriés dans la plante *cannabis sativa indica*. Parmi ces composés, le delta-9-trans tétrahydrocannabinol (Δ 9-THC ou THC) est celui qui chez l'homme a un pouvoir psychoactif. C'est donc le produit qui sera recherché en priorité dans un cadre hospitalier. D'autres composés sont actuellement proposés comme ayant des propriétés médicales pour diverses pathologies, notamment le cannabidiol ou CBD. Sa recherche dans certains cas pourra donc être utile, ou pourra le devenir si les effets thérapeutiques proposés se confirmaient. Mais avant de déterminer quels composés il faut rechercher en fonction du milieu biologique disponible, un rappel de la pharmacocinétique des composés semble indispensable.

1. Pharmacocinétique du cannabis

Consommation par voie pulmonaire (voie fumée)

C'est la forme de consommation du cannabis la plus utilisée. Il s'agit le plus souvent de la consommation fumée de joint mais il existe également une consommation sous forme de pipe à eau ou « bang », qui augmenterait l'absorption du THC par les poumons [1]. Les consommateurs chroniques de cannabis ont une technique d'aspiration plus efficace que les consommateurs occasionnels, leur permettant d'augmenter la quantité de THC absorbée [2,3].

Une étude menée en France [3] chez 15 fumeurs occasionnels (1 à 2 joints par semaine) et 15 fumeurs chroniques (1 à 2 joints par jour) a montré que pour une même dose consommée, les fumeurs chroniques ont une concentration sanguine maximale pratiquement deux fois plus élevée que les fumeurs occasionnels. Cette différence s'explique par une modification de la façon de « tirer » sur le joint entraînant ainsi une augmentation de la biodisponibilité du THC.

La concentration sanguine maximale (C_{max}) est dépendante de la dose administrée. Elle est de l'ordre de 40 ng/mL chez des fumeurs chroniques et environ deux fois moins chez des consommateurs occasionnels après administration d'un joint contenant 30 mg de THC, correspondant à un joint relativement fortement dosé [3]. Cette C_{max} est atteinte très rapidement (T_{max}), de l'ordre de 5 à 10 minutes après la fin du joint [4,5], ce qui est cohérent avec un passage pulmonaire rapide de la substance. Ensuite, la concentration diminue rapidement. Elle devient inférieure à la concentration seuil de 1 ng/mL (seuil obligatoire que doivent atteindre les laboratoires effectuant des analyses dans un cadre de sécurité routière) dans les 6 heures qui suivent la consommation et devient indétectable après 24 heures chez les consommateurs occasionnels [3], alors qu'elle persiste souvent au-dessus de ce seuil de 1 ng/mL chez les consommateurs chroniques jusqu'à plus de 7 jours chez des consommateurs journaliers [6]. Ce phénomène est dû à une forte distribution du THC dans les graisses où il va être stocké, et à un lent relargage depuis le tissu adipeux vers la circulation sanguine [7].

Dans le secteur vasculaire, environ 90 % du THC est distribué dans le plasma et 10% dans les globules rouges [8].

Dans le plasma, compte tenu de sa forte lipophilie, 95 à 99 % du THC est lié aux protéines, essentiellement des lipoprotéines, avec une faible proportion liée à l'albumine.

Compte tenu de la forte liaison protéique qui limite la biodisponibilité initiale, le volume de distribution précoce est relativement faible pour une substance lipophile, mais devient important à l'état d'équilibre, de l'ordre de 3000-4000 L [9].

La rapide diminution du THC sanguin provient également de sa forte distribution dans les hépatocytes où il va subir une hydroxylation microsomiale sur le noyau aromatique par les cytochromes P450-2C9 (CYP-2C9), le transformant en un métabolite intermédiaire, le 11-OH-THC [10]. Celui-ci apparaît très rapidement après administration, avec une C_{max} nettement moins élevée que celle de THC, de l'ordre de 5 à 10 ng/mL, mais un T_{max} similaire à celui du THC. Le 11-OH-THC est un métabolite psychoactif participant ainsi également à l'action du cannabis [11]. Puis le 11-OH-THC est métabolisé par les CYP-2C9 en métabolite terminal, le THC-COOH, dénué de toute activité psychotrope. La C_{max} du THC-COOH est de l'ordre de 35 à 50 ng/mL chez les fumeurs

chroniques et de l'ordre de 10 à 20 ng/mL chez des consommateurs occasionnels et est atteinte environ 15 minutes après la fin de la consommation [3]. Ce métabolite terminal subsiste de manière importante dans l'organisme. Chez les consommateurs occasionnels, il est souvent en dessous de 10 ng/mL très rapidement après consommation, alors qu'il persiste chez les consommateurs chroniques au-dessus de 10 ng/mL jusqu'à plus de 7 jours après consommation [6].

La demi-vie d'élimination du THC a été évaluée entre 25 et 36h, et il n'existe pas de différence en fonction du sexe. L'élimination du THC s'effectue par différentes voies sous forme de métabolites. Elle est retardée par un important cycle entérohépatique. En raison de ce cycle entérohépatique et de la forte liaison protéique du THC, l'élimination est essentiellement fécale (65 à 80 %) et à un degré moindre urinaire (20 à 35 %) [12]. Le 11-OH-THC et le THC-COOH sont retrouvés dans les selles sous forme libre, le THC ne représentant que moins de 5%, alors qu'au niveau urinaire on retrouve majoritairement du THC-COOH sous forme glucuronconjuguée. Le THC n'est retrouvé qu'à l'état de traces dans les urines, la faible élimination rénale du THC s'expliquant par une importante réabsorption tubulaire liée à sa grande lipophile et à une forte fixation protéique [12]. La durée d'élimination du THC-COOH est longue au niveau urinaire, reflet de la persistance du THC dans l'organisme, et fonction des habitudes de consommation. Elle varie de quelques jours chez les consommateurs occasionnels à quelques semaines, rarement plus d'un mois, chez les consommateurs chroniques [1]. Toutefois, dès lors que l'on pratique un dépistage urinaire (voir plus loin), compte tenu du seuil de positivité utilisé par ces méthodes de dépistage (50 ng/mL), la durée de positivité de ces tests est de l'ordre de 2 à 3 semaines maximum.

Les C_{max} rapportées pour le THC, le 11-OH-THC et le THC-COOH peuvent être parfois beaucoup plus élevées notamment chez de très gros consommateurs de cannabis. La plus forte valeur de THC observée dans notre laboratoire remonte à 2004. Il s'agissait d'un sujet prélevé en post mortem par le SAMU qui était décédé dans un accident de la circulation routière et qui avait au moment de cet accident une concentration sanguine de THC à 176 ng/mL, associée à une concentration de 11-OH-THC à 13,6 ng/mL et de THC-COOH à 57 ng/mL. Il s'agissait d'un important consommateur chronique qui venait probablement de fumer une très forte quantité de cannabis juste avant de provoquer l'accident mortel qui a conduit à son décès.

Consommation par voie orale

C'est la voie la plus étudiée puisque les formes pharmaceutiques du cannabis (THC synthétique commercialisé sous le nom de Dronabinol® par exemple) sont généralement des formes orales.

Après administration orale de THC, un effet de premier passage intensif intervient, conduisant à une métabolisation intestinale et hépatique importante du THC en 11-OH-THC. La biodisponibilité du THC est donc inférieure par voie orale à celle observée après administration par voie inhalée. Dans les premières minutes après absorption, les concentrations sanguines de THC et de 11OH-THC sont sensiblement similaires, puis la concentration en 11-OH-THC devient supérieure à celle du THC, ce qui caractérise la voie orale. La C_{max} de THC est obtenue après environ 60 à 120 minutes en moyenne [13], mais il existe d'importantes variations individuelles pouvant se traduire par des valeurs plus tardives, jusqu'à 4 à 6 heures après ingestion [14]. Les C_{max} de THC n'atteignent que 10 % de celles obtenues en fumant des doses équivalentes compte tenu de la faible biodisponibilité.

Consommation du CBD

Le CBD est dénué de toute propriété psychotrope. Il posséderait des propriétés anxiolytiques, antidépressives, antipsychotiques, analgésiques et antiépileptiques qui pourraient selon certains auteurs en faire un candidat pour de multiples usages thérapeutiques dans les années à venir [15]. Il semblerait par ailleurs que le CBD agisse comme un agoniste inverse sur les récepteurs CB_1 cérébraux, diminuant de ce fait l'activité psychotrope du THC lorsqu'il lui est associé, notamment dans les joints de marijuana [16,17].

De nombreux produits à base de CBD sont apparus sur le marché, dans certaines boutiques mais plus encore sur internet (huiles, gélules, crèmes, ou e-liquides). En France, d'un point de vue réglementaire, le CBD n'est pas classé comme stupéfiant. Ces produits ne sont donc autorisés que s'ils ne contiennent pas de THC et s'ils ont été obtenus à partir de variétés et de parties de plantes autorisées [17,18]. Il peut donc être utile parfois de distinguer la présence de THC et de CBD dans des échantillons biologiques.

D'un point de vue pharmacocinétique, peu de données sont disponibles sur le CBD. Après vapotage de e-liquide ou consommation de joints contenant du CBD, les C_{max} et T_{max} semblent superposables à ceux du THC avec des concentrations sanguines mesurées entre 0,5 ng/mL et 50 ng/mL et une demi-vie très courte, les concentrations sanguines diminuant aussi rapidement que celle du THC notamment dans la première heure [19].

2. Examens biologiques

Plusieurs milieux biologiques peuvent être utilisés pour caractériser un usage de cannabis, le choix étant lié le plus souvent au contexte dans lequel la recherche ou dosage est demandé : pratique

clinique, recherche des causes de la mort, sécurité routière, médecine du travail, dopage, soumission chimique, trafic de stupéfiants, recherche scientifique, etc... En effet, en fonction du milieu étudié, les informations fournies pourront permettre d'interpréter le niveau d'altération de la vigilance, une datation de la dernière prise, le niveau d'addiction, ou tout simplement l'usage (tableau 1).

Le sang

Le sang constitue le milieu de choix pour permettre d'évaluer le niveau d'imprégnation au moment où est réalisé le prélèvement, afin de confirmer une altération du comportement ou une intoxication aiguë. En effet, dans la mesure où le THC et le 11-OH-THC sont des substances présentant des propriétés psychoactives, leur présence dans le sang semble pouvoir évoquer qu'un effet psychotrope du cannabis au niveau cérébral est présent au moment du prélèvement. Il a toutefois été montré récemment qu'il existe un décalage entre concentration sanguine de THC et effet sur la conduite évaluée sur un simulateur, et sur la vigilance mesurée par le temps de réaction [3]. Cette étude a en effet montré que les effets étaient maximaux environ 5h après consommation fumée de cannabis alors même que le THC et le 11-OH-THC étaient presque redevenus indétectables dans le sang. Cette étude rapportait ainsi l'absence de relation entre la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du cannabis. Quoiqu'il en soit, concernant la sécurité routière, le sang permet de doser le THC, le 11-OH-THC et le THC-COOH et de différencier, selon les termes du législateur français, les sujets « ayant fait usage » de ceux « sous influence » de cannabis (ces derniers ayant la présence de THC ± 11-OH-THC dans le sang). C'est le milieu de choix dès lors qu'une composante légale entre en jeu.

Par contre, il ne peut pas être utilisé pour un résultat rapide du fait du caractère invasif du prélèvement et du temps d'analyse. En effet, il n'existe pas de dépistage rapide, les seuls tests existants reposent sur des techniques ELISA nécessitant un délai d'au moins deux heures de technique pour obtenir un résultat de dépistage. Par ailleurs, seules les techniques séparatives chromatographiques, par conséquent plus longues, permettent de différencier et doser le THC, le 11-OH-THC et le THC-COOH. De très nombreuses méthodes de dosage ont été décrites, que ce soit en chromatographie gazeuse couplée à une détection par spectrométrie de masse (CG/SM) ou en chromatographie liquide couplée à une détection par spectrométrie de masse tandem (LC-MS/MS), certaines permettant par ailleurs le dosage simultané du CBD [19]. Le sang est donc le milieu à privilégier dans les recherches des causes de décès (afin de déterminer le niveau d'imprégnation au moment du décès, notamment suite à un accident de la voie publique), la

sécurité routière, la médecine du travail, la soumission chimique si les prélèvements sont effectués rapidement après les faits. Pour l'interprétation des résultats, il pourra être utile de prendre en compte le fait que les concentrations plasmatiques de THC sont environ le double de celles mesurées dans le sang total [8].

Les urines

Comme décrit dans la partie pharmacocinétique, on retrouve au niveau urinaire essentiellement le THC-COOH sous forme conjuguée, et durant une période particulièrement longue après consommation. Ainsi, la mise en évidence d'une consommation de cannabis dans les jours précédant le prélèvement sera le plus souvent réalisée par la recherche de THC-COOH urinaire, que ce soit dans un cadre médical, de sécurité routière ou de sécurité au travail, ou de dopage par exemple. Cette recherche peut être réalisée soit par l'emploi de tests rapides par immunochromatographie, permettant le plus souvent une recherche simultanée d'autres drogues, soit par immunoanalyse sur un automate de laboratoire. La qualité des résultats obtenus avec les tests rapides, si elle est inférieure à celle des analyses pratiquées en laboratoire, est relativement satisfaisante pour le cannabis. Il existe peu de faux positifs (possibilité de réactivités croisées avec d'autres substances comme l'acide niflumique ou l'acide tiaprofénique dans certains cas) ou faux négatifs (en raison d'une sensibilité insuffisante) avec la plupart des tests. Quoi qu'il en soit, dans un cadre légal, toute recherche positive devra être confirmée par une méthode de référence, à savoir une méthode chromatographique couplée à une détection par spectrométrie de masse. Ces méthodes devront être effectuées après hydrolyse des urines, permettant d'augmenter de manière très importante la sensibilité de la méthode. Une recherche positive au niveau urinaire permet donc de déterminer une consommation, mais ne permettra jamais de distinguer une consommation récente d'une consommation plus ancienne. Par ailleurs, même si le recueil urinaire est considéré comme un prélèvement non invasif, il n'est pas facile à effectuer (notamment sur le bord de la route) du fait de son caractère intrusif. Il existe par ailleurs des possibilités d'adultération dont la description est largement partagée sur certains sites Internet [20].

La salive

D'un point de vue pharmacocinétique, le THC et ses métabolites ne sont pas ou peu excrétés dans la salive, mais dès lors que la voie d'administration a été par voie fumée, le THC est détectable dans ce milieu pendant plusieurs heures, suite à la contamination buccale par la fumée inhalée.

Dans les 30 minutes suivant l'inhalation, des concentrations salivaires de THC très élevées sont retrouvées, supérieures à 100 ng/mL. Les concentrations salivaires de THC restent plus élevées que les concentrations sanguines durant les premières heures suivant la consommation d'un joint. Le THC reste détectable dans la salive durant environ 8 heures aussi bien chez les consommateurs chroniques que chez les consommateurs occasionnels [21]. Le 11-OH-THC et le THC-COOH ne sont qu'exceptionnellement retrouvés dans la salive, à des concentrations très faibles (< 0,1 ng/mL).

Il existe deux types de recueil : soit un vrai recueil d'échantillon salivaire permettant ensuite un dosage dans la salive, soit un système de recueil couplé à un dépistage simultané. Concernant le dépistage, de nombreux tests ont été développés ces dernières années [22]. On peut citer le *Drugwipe*® (Securetec, Allemagne) qui est actuellement celui utilisé par les forces de l'ordre en France, ou l'*Oraline*® (Sun, USA), le système *Rapiscan*® (Cozart Bioscience Ltd., UK) ou encore le dispositif Drager Drug Test® (Drager, Allemagne). Ces tests sont utilisés dans le cadre de la sécurité routière mais également par les entreprises en dehors du cadre médical pour les postes considérés à risque. Ils intègrent un anticorps dirigé contre le THC, permettant d'obtenir généralement une spécificité satisfaisante pour ce type de test (>80%). Par contre ils présentent souvent une bonne sensibilité pour les amphétamines et opioïdes, mais relativement plus faible pour le cannabis, souvent inférieure à 50% [23]. En France, lorsque ces dépistages sont positifs, ils doivent être confirmés par une technique de référence (CG/SM ou LC-MS/MS) nécessitant un recueil de salive. Celui-ci peut être effectué soit directement dans un récipient, soit après stimulation de la production salivaire avec des matières acidulées, des cristaux d'acide citrique, ou en mastiquant un matériau type téflon dans la mesure où une sécrétion spontanée peut s'avérer difficile dans certains cas de stress notamment (accident de la route par exemple). Elle peut être également recueillie à l'aide d'un coton conservé tel quel (Floqswab®, Salivette®, Sarstedt®) ou déchargé dans un tampon dit de transport (Intercept®, Quantisal®, NeoSal®, Orasure®). En France, le dispositif retenu par les forces de l'Ordre est le Floqswab®. Une méthode de dosage à partir de ce système de recueil a été publié récemment [24].

Dans des conditions extrêmes (comme un habitacle de voiture par exemple), une contamination passive de la salive d'un non-fumeur en présence d'un fumeur peut être observée durant environ 30 minutes [25].

Les cheveux

D'un point de vue pharmacocinétique, le bulbe pileux se comporte comme tout organe de l'organisme. Il est vascularisé, et à ce titre reçoit l'ensemble des composés se trouvant dans le

sang. Le mécanisme proposé pour l'incorporation des xénobiotiques dans les cheveux consiste en une diffusion des substances du sang vers les cellules en croissance des bulbes pileux, piégeant ainsi ces substances dans la structure kératinisée en cours de formation. L'incorporation se fait au sein même de la mélanine, qui est un pigment de protection produit par les mélanosomes au sein des mélanocytes avant migration vers les kératinocytes. Il existe ainsi une différence quantitative d'incorporation suivant la couleur des cheveux, qui est sous la dépendance du degré d'oxydation de la mélanine. Les cheveux foncés, qui présentent un degré d'oxydation plus important de la mélanine, incorporent davantage les xénobiotiques que les cheveux clairs [26]. Ainsi, à dose équivalente ingérée, les sujets présentant des cheveux noirs auront des concentrations mesurées plus élevées que ceux présentant des cheveux clairs.... [26]. C'est ce manque d'équité que met en avant l'Agence Mondiale Antidopage pour refuser l'usage des cheveux dans le sport. Par ailleurs, il a été montré que les traitements cosmétiques type décoloration et permanente réduisent les concentrations de xénobiotiques et en particulier de THC dans les cheveux, par ouverture de la cuticule de la tige pileuse permettant ainsi la sortie des molécules piégées. Les colorations par application unique semblent moins délétères [27].

La fixation des xénobiotiques dans les cheveux s'effectue également par le sébum et la sueur au niveau du cuir chevelu. Ce phénomène est particulièrement intense chez les jeunes enfants. Une contamination externe par l'environnement atmosphérique est également possible, notamment pour les substances volatiles comme le cannabis. Toutefois, chez l'adulte, les substances déposées sur les cheveux par voie externe sont moins liées à la matrice, ce qui permet de les retirer par l'utilisation de méthodes de décontamination des échantillons de cheveux. Par contre, chez le jeune enfant de moins de 3 ans, la structure fine et perméable de leurs cheveux fait que les substances y pénètrent aisément et diffusent le long de la tige pileuse, ne permettant pas de distinguer un usage chronique d'une prise unique, ni d'établir une chronologie des prises [28].

L'incorporation se fait dans tous les types de poils. Par conséquent, si les cheveux ont été rasés ou sont inexistantes, les autres poils comme les poils pubiens ou axillaires peuvent être utilisés. Ces poils sont particulièrement recommandés lorsque les cheveux sont permanentés ou décolorés. Une segmentation est dans ce cas difficile, la pousse des poils étant différente de celle des cheveux et surtout plus variable.

Les cheveux sont généralement prélevés en vertex postérieur. Une mèche d'une centaine de cheveux (diamètre d'un crayon à papier) est nécessaire.

L'intérêt de la fixation capillaire est son aspect cumulatif. Chaque fois que la substance sera présente dans le sang, elle s'incorporera durant un certain temps dans les cheveux en formation.

La pousse des cheveux étant en moyenne de 1 cm par mois, une analyse segmentaire permettra de déterminer les habitudes de consommation mois par mois si on analyse des segments de 1 cm. Ainsi, la fenêtre de détection devient très importante, de l'ordre de plusieurs mois, voire années. On pourra ainsi en fonction des concentrations retrouvées distinguer un usage occasionnel d'un usage chronique de cannabis [3]. En général, 3 molécules sont recherchées et dosées dans les cheveux, le THC, le CBD et le cannabinoïde (CBN), les métabolites du THC, le 11-OH-THC et le THC-COOH n'étant retrouvés qu'à très faible concentration (<0,1 pg/mg). Il existe de nombreuses méthodes publiées, aussi bien en GC/MS ou en LC-MS/MS.

Autres milieux non conventionnels à l'hôpital

L'air expiré est une matrice très utilisée pour mesurer l'imprégnation éthylique, notamment par les forces de l'ordre, mais n'est encore pas utilisée de manière usuelle pour les stupéfiants. La méthodologie n'est pas encore validée car les concentrations excrétées par cette voie sont très faibles. Des systèmes type ExaBreath® sont à l'étude. Dans ce système, un filtre concentre les particules d'aérosol de l'air expiré, puis le filtre est analysé en laboratoire. Cette voie pourrait s'avérer très intéressante pour des dépistages rapides [29].

La sueur est peu utilisée car le THC présent dans cette matrice peut être éliminé par simple lavage. Sa présence pourrait aussi résulter d'une exposition passive. Des systèmes de recueil par patch sont toutefois à l'étude, mais là encore, cette voie se heurte aux problèmes de concentrations particulièrement faibles, nécessitant des outils analytiques très performants.

Conflit d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

References

- [1] Goullé JP, Saussereau E, Lacroix C. Pharmacocinétique du delta-9-tétrahydrocannabinol. *Annales Pharmaceutiques Françaises* 2008;**66**, 232—244.
- [2] Azorloza JL, Heishman SJ, Stizer ML, Mahaffey JM. Marijuana smoking: Effect of varying delta 9-tetrahydrocannabinol content and number of puff. *J Pharmacol Exp Ther* 1992 ; 261 : 114—22.
- [3] Hartley S, Simon N, Larabi A, Vaugier I, Barbot F, Quera-Salva MA, et al. Effect of Smoked Cannabis on Vigilance and Accident Risk Using Simulated Driving in Occasional and Chronic Users and the Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Relationship. *Clin Chem* 2019;**65**(5):684-693.
- [4] Huestis MA, Henningfield JE, Cone EJ. Blood cannabinoids. I. Absorption of THC and formation of 11-OH-THC and THCCOOH during and after smoking marijuana. *J Anal Toxicol* 1992;**16**:276—82.
- [5] Hunault CC, Mensinga TT, de Vries I, Kelholt-Dijkman HH, Hoek J, Kruidenier M, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) serum concentrations and pharmacological effects in males after smoking a combination of tobacco and cannabis containing up to 69 mg THC. *Psychopharmacology (Berl)* 2008;**201**: 171—81.
- [6] Karschner EL, Schwilke EW, Lowe RH, Darwin WD, Herning RI, Cadet JL, et al. Implications of plasma Delta9-tetrahydrocannabinol, 11-hydroxy-THC, and 11-nor-9-carboxy-THC concentrations in chronic cannabis smokers. *J Anal Toxicol* 2009;**33**(8):469-77.
- [7] Bergamaschi MM, Karschner EL, Goodwin RS, Scheidweiler KB, Hirvonen J, Queiroz RHC, et al. Impact of Prolonged Cannabinoid Excretion in Chronic Daily Cannabis Smokers' Blood on Per Se Drugged Driving Laws. *Clin Chem*. 2013;**59**:519—26.
- [8] Giroud C, Menetrey A, Augsburger M, Buclin T, Sanchez-Mazas P, Mangin P, et al. Delta (9)-THC, 11-OH-Delta (9)-THC and Delta (9)-THCCOOH plasma or serum to whole blood concentrations distribution ratios in blood samples taken from living and dead people. *Forensic Sci Int* 2001;**123**:159-64.
- [9] Sempio C, Huestis MA, Mikulich-Gilbertson SK, Klawitter J, Christians U, Henthorn TK. Population pharmacokinetic modeling of plasma Δ 9-tetrahydrocannabinol and an active and inactive metabolite following controlled smoked cannabis administration. *Br J Clin Pharmacol* 2020;**86**(3):611-619.
- [10] Watanabe K, Yamaori S, Funahashi T, Kimura T, Yamamoto I. Cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of tetrahydrocannabinols and cannabinol by human hepatic

microsomes. *Life Sci* 2007;80: 1415–9.

[11] Casajuana Köguel C, López-Pelayo H, Balcells-Olivero MM, Colom J, Gual A. Psychoactive constituents of cannabis and their clinical implications: a systematic review.

Adicciones 2018;30(2):140-151.

[12] Wall ME, Sadler BM, Brine D, Taylor H, Perez-Reyes M. Metabolism, disposition, and kinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol in men and women. *Clin Pharmacol Ther* 1983;34:352-63.

[13] Ménétrey A, Augsburger M, Favrat B, Pin MA, Rothuizen LE, Appenzeller M, et al. Assessment of driving capability through the use of clinical and psychomotor test in relation to blood cannabinoids levels following oral administration of 20 mg dronabinol or of a cannabis decoction made with twenty or 60 mg delta 9-THC. *J Anal Toxicol* 2005;29:327-38.

[14] Law B, Mason PA, Moffat AC, Gleadle RI, King LJ. Forensic aspects of the metabolism and excretion of cannabinoids following oral ingestion of cannabis resin. *J Pharm Pharmacol* 1984;36:289-94.

[15] Batisse A. <http://addictovigilance.aphp.fr/2018/11/09/le-cannabidiol-episode-1>. Consulté le 15 mai 2020.

[16] Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:2477-82.

[17] Fabresse N, Becam J, Carrara L, Descoeur J, Di Mario M, Drevin G et al. Cannabinoïdes et thérapeutique. *Toxicol Anal Clin* 2019;31:153-72.

[18] MILD&CA. Cannabidiol (CBD) le point sur la législation.

<https://www.drogues.gouv.fr/actualites/cannabidiol-cbd-point-legislation> [site consulté le 5 mai 2020].

[19] Kintz P, Feisthauer E, Abe E, Fetter M, Roux S, Alvarez JC. Dosage sanguin du cannabidiol après consommation par e-cigarette. *Tox Anal Clin* 2020;32:1-3.

[20] Dumestre-Toulet V. Passer à travers les tests de dépistage : substitution, dilution, adultération des urines et des cheveux. *Ann Toxicol Anal* 2002;14:43-49.

[21] Toennes SW, Ramaekers JG, Theunissen EL, Moeller MR, Kauert GF. Pharmacokinetic properties of delta9-tetrahydrocannabinol in **oral fluid** of occasional and chronic users. *J Anal Toxicol*. 2010;34(4):216-21.

[22] Mura P, Kintz P, Papet Y, Ruesch G, Piriou A. Evaluation of six rapid tests for screening of cannabis in sweat, saliva and tears, *Acta Clin Belg Suppl* 1999;1:35-38

- [23] Tang MHY, Ching CK, Poon S, Chan SSS, Ng WY, Lam M, et al. Evaluation of three rapid oral fluid test devices on the screening of multiple drugs of abuse including ketamine. *Forensic Sci Int.* 2018;286:113-120.
- [24] Fabresse N, Aouad H, Knapp A, Mayer C, Etting I, Larabi IA, et al. Development and validation of a LC-MS/MS method for simultaneous detection of 10 illicit drugs in oral fluid collected with FLOQSwabs™ and application to real samples. *Drug Testing Analysis*, 2019, 11(6): 824-832.
- [25] Niedbala S, Kardos K, Salamone S, Fritch D, Bronsgeest M, Cone EJ. Passive smoke exposure and oral fluid testing, *J Anal Toxicol* 2004;28:546-552.
- [26] Rollins DE, Wilkins DG, Krueger GG, Augsburger MP, Mizuno A, O'Neal C, et al. The effect of hair color on the incorporation of codeine into human hair. *J Anal Toxicol.* 2003;27(8):545-51.
- [27] Van Elsué N, Yegles M. Influence of cosmetic hair treatments on cannabinoids in hair: Bleaching, perming and permanent coloring. *Forensic Sci Int.* 2019;297:270-276.
- [28] Alvarez JC, Lasne L, Etting I, Chéron G, Abadie V, Fabresse N, et al. Hair analysis does not allow to discriminate between acute and chronic administrations of a drug in young children. *Int J Legal Med.* 2018;132(1):165-172.
- [29] Kintz P, Mura P, Jamey C, Raul JS. Detection of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in exhaled breath after cannabis smoking and comparison with oral fluid. *Forensic Toxicol* 2017;35:173-178.

Tableau 1. Intérêts et limites des différents milieux pour la détection des cannabinoïdes

Milieu	Molécules présentes et habituellement recherchées	Intérêt/Avantages	Limites/Inconvénients
Sang	THC 11-OH-THC THC-COOH CBD	Altération du comportement Intoxication aiguë Valeur médico-légale Positif de quelques heures (11-OH-THC) à quelques jours (THC-COOH) Permet de déterminer l'emprise	Technique longue (chromatographie)
Urines	THC-COOH	Dépistage possible, technique rapide Positif plusieurs jours (occasionnels) à plusieurs semaines (chroniques) Permet de déterminer l'usage	Pas de valeur médico-légale (sauf confirmation chromatographique) Pas de datation de la dernière prise
Salive	THC	Dépistage possible, technique rapide Dosage chromatographique possible (médicolégal) Positif quelques heures Permet de déterminer une consommation récente	Sensibilité des tests de dépistage souvent faible Contamination passive toujours possible
Cheveux	THC CBD CBN	Profil de consommation Positif plusieurs mois	Contamination externe possible (importance +++ de la décontamination) Pas de distinction d'usage chronique ou de prise aiguë chez le jeune enfant