

Mots clés : cannabis – cannabinoïde - THC – CBD - dépistage - réglementation

1. Objet et domaine d'application

1.1. Objectif

L'objectif de cette fiche est de décrire ce qu'on entend par « cannabis », afin de pouvoir faire une lecture pertinente des résultats des tests de dépistage.

Tout d'abord, il ne faut pas ignorer qu'il existe une multitude de présentations du cannabis, à savoir :

- **différents types de plantes Cannabis**, ne provenant pas des mêmes régions géographiques, n'étant pas cultivées pour les mêmes raisons ;
- **différentes parties consommables de la plante**, n'ayant pas les mêmes propriétés et même dosage en cannabinoïdes (elles sont présentées sous différentes formes : en « herbe » (mélange de feuilles, de tiges et de fleurs séchées), résine (obtenue en pressant les fleurs), ou huile (résine macérée dans de l'alcool) ;
- **différentes façons de consommer le cannabis** ;
- **différentes molécules cannabinoïdes** (parmi eux, le delta-9-transtétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) est le principal responsable des effets psychoactifs du cannabis chez l'homme. Bien que le THC ne soit vraisemblablement pas la seule molécule active, il est le seul classé comme stupéfiant aujourd'hui).

Connaître la pharmacocinétique du THC, seule substance naturelle recherchée lors des tests de dépistage, permet de comprendre le processus d'élimination de cette classe de molécules et les limites des méthodes de dépistage.

Par ailleurs, le statut légal du cannabis est particulièrement ardu. La réglementation est variable selon les pays, la variété, la partie de la plante utilisée, la teneur en THC, et son utilisation.

Enfin, étant donné la complexité de la plante, il faut garder un regard critique sur la lecture des emballages qui flirtent avec l'illégalité : par exemple, les teneurs en THC annoncées dans les produits à base de CBD ne sont pas toujours fiables...

1.2. Cibles de cette fiche

Toutes les personnes s'intéressant de près ou de loin à la plante de cannabis, et à ses vertus thérapeutiques potentielles tout en restant dans la légalité. Et en particulier le personnel des services de santé et de secours médical (SSSM) qui procède à des dépistages lors des visites d'aptitude des sapeurs-pompiers.

Sommaire du contenu

1. Les différentes plantes de Cannabis

2. La famille des cannabinoïdes et leurs effets sur la santé

2.1 Le système endocannabinoïde

2.2 Les cannabinoïdes exogènes (ou phytocannabinoïdes)

2.2.1 Les effets cliniques du cannabis

2.2.2 Le potentiel médical des cannabinoïdes

2.3 Le cannabis à visée thérapeutique

2.4 Les cannabinoïdes de synthèse

3. La réglementation

3.1 Dispositions légales relatives aux stupéfiants

3.2 Dispositions réglementaires relatives aux substances vénéneuses

3.3 Réglementation spécifique du THC

3.4 Réglementation spécifique du CBD

4. Les différents tests de dépistage utilisés pour la recherche de consommation du Cannabis

2. Contenu

1. Les différentes plantes de Cannabis

Botaniquement parlant, chanvre et cannabis (ou marijuana) appartiennent à la même espèce : *Cannabis sativa* L. Par souci de simplification, on parle souvent uniquement du genre *Cannabis*, ou de chanvre si on souhaite parler positivement de la plante.

Selon l'usage, la partie de la plante consommée, ou la présentation, le cannabis est connu dans le langage populaire sous différents surnoms :

- Cannabis récréatif : cannabis, chanvre récréatif, chanvre indien.
- Fleurs et feuilles : marijuana ou marie-jeanne, weed, ganja, beuh...
- Résine : haschich, hasch, double H, shit, teuchi, chichon, kif...
- Cigarette roulée : joint, pot, bédo, pétard, zamal...

Sous espèces de Cannabis	Noms communs	Botanique	Zones géographiques	Voie de biosynthèse privilégiée des cannabinoïdes	Rapport THC/CBD à l'état naturel	Intérêts de la culture	Utilisations
<i>Cannabis sativa indica</i>	Cannabis Marijuana Chanvre indien Chanvre à résine Chanvre type « drogue »	 INDICA • Foliolles larges • Peu de fibres • Produit une résine au niveau des inflorescences femelles	Zones tropicales ou subtropicales (nord de l'Asie Centrale : Afghanistan, Pakistan, Ouzbékistan) Pousse de façon endémique	Métabolisme dominé par l'acide Δ 9 - tétrahydrocannabinolique synthase, permettant la synthèse du Δ 9 – tétrahydrocannabinol (THC).	20 / 5	Cultivé pour sa production de résine riche en principes actifs psychotropes	Usage récréatif +++ • Herbe, mélange séché de sommités fleuries (marijuana) • Résine de cannabis (dit haschich ou shit) provenant de plantes femelles dites <i>sinsemilla</i> • Huile de cannabis, liquide brun vert à noirâtre, obtenu à partir de l'herbe ou du haschich (peu répandu en Europe) Bien-être Usage thérapeutique
<i>Cannabis sativa sativa</i>	Chanvre cultivé Chanvre à fibres	 SATIVA • Foliolles longues et fines • Plantes peu ramifiée	Climat tempéré (cannebière) et zones intertropicales (Thaïlande, Jamaïque, Congo).	Métabolisme dominé par l'acide cannabinoïque synthase, permettant la synthèse de cannabidiol (CBD).	5 / 20	Cultivé pour ses fibres et ses graines oléagineuses principalement	Usage industriel +++ (isolation écologique, textile, cosmétique, alimentaire, cordage, papier...) Usage récréatif
<i>Cannabis sativa ruderalis</i>	Chanvre sauvage	 RUDERALIS • Petites feuilles et seulement quelques branches latérales • Auto-florissant	Régions froides : au-dessus de 50° nord de l'Equateur : Russie, Chine	Non connu	Teneur faible en THC et CBD.	Cultivés pour la création d' hybrides pour conserver les caractéristiques auto-florissantes (rendement faible)	Divers

Tableau comparatif des 3 sous-espèces de Cannabis

Une très grande variation des doses et des effets :

En fonction de ce que l'on veut obtenir de la plante de Cannabis (forte teneur en THC, richesse en fibres...), on sélectionnera génétiquement certaines variétés et on adaptera les **conditions de culture** (mode de production : lumière, température, hygrométrie), **préparation** (broyage, extraction), **conservation** (température, durée)). Ensuite, les différents **éléments de la plante** présentent des concentrations très variables en THC : élevée au niveau des sommités fleuries, plus faible dans les feuilles, nulle dans les tiges et les graines.

Un même plant peut donc produire différents taux de THC, dépendant de l'état de **maturité** du plant, lui-même lié à de nombreux **facteurs génétiques et écologiques**.

Si l'on ajoute la **variabilité liée à la manière de fumer** (et donc à la dose recherchée par l'utilisateur) à celle, déjà importante de la **composition** du joint standard, on peut considérer que la dose absorbée par l'utilisateur se situe le plus couramment entre 3,5 et 24 mg pour une moyenne située entre 10,5 et 11,5 mg.

En plus de la dose individuelle d'exposition, on peut noter la variabilité des effets somatiques du THC dépendant de la **sensibilité individuelle** de l'utilisateur...

Ainsi, la mesure du taux de cannabis dans le sang dépendra de multiples facteurs, ne permettant pas d'évaluer avec précision par exemple la dernière heure de prise de cette substance.

2. La famille des cannabinoïdes et leurs effets sur la santé

2.1 Le système endocannabinoïde

L'organisme humain est doté naturellement de récepteurs au cannabis, majoritairement au niveau du cerveau, mais aussi ailleurs dans le corps : on parle du système cannabinoïde endogène. Il module de nombreuses activités. Il **contrôle notamment nos émotions** : en cas de stress, le système endocannabinoïde permet de retrouver une activité normale. Il permet aussi de **réguler la digestion, le sommeil et agit comme anti-inflammatoire**.

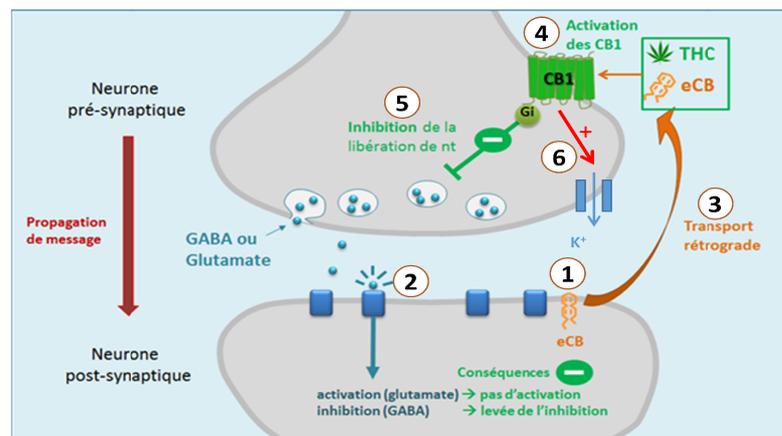
Ces effets dépendent de l'endroit où se trouvent les récepteurs responsables de la transmission du signal des substances cannabinoïdes :

- Les récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CB1) sont présents en majorité dans le **système nerveux central et périphérique**, mais aussi dans de nombreux tissus et organes tels que les cellules musculaires, la rate, le cœur et le système artériel, les poumons, le système digestif, l'appareil reproducteur, les os, la peau, les articulations, les yeux (cornée)... ;

- Et les récepteurs cannabinoïdes de type 2 (CB2), sont principalement localisés dans les **tissus immunitaires** mais aussi dans le foie, et le placenta.

Mais de par leur distribution, CB1 est plutôt impliqué dans les effets psychotropes des cannabinoïdes, alors que CB2 l'est dans leurs effets immunomodulateurs.

Mécanisme d'action du système endocannabinoïde :



1. Au sein de la membrane des neurones post-synaptiques, l'acide arachidonique se combine aux phospholipides, pour constituer des cannabinoïdes endogènes, aussi appelés endocannabinoïdes (eCB), qui restent attachés à la membrane cellulaire (parmi lesquels l'anandamide (présent à faible dose dans le cacao), ou le 2-arachidonoylglycérol).
2. Dans une situation de stress, les récepteurs de neurotransmetteurs (acide glutamique) provoquent l'ouverture de canaux membranaires perméables aux ions Ca^{2+} , activateurs de phospholipases D qui hydrolysent les phospholipides membranaires.
3. Cela induit la libération des endocannabinoïdes dans le milieu extracellulaire qui diffusent à travers la synapse.
4. Les endocannabinoïdes relargués viennent ensuite se fixer sur les récepteurs présynaptiques cannabinoïdes de type 1 (CB1).
5. Les CB1 activés inhibent la libération de neurotransmetteurs GABA dans la fente synaptique.
6. Les CB1 activés stimulent en revanche la libération de K^+ , créant une légère polarisation des neurones dopaminergiques se situant à proximité. Cette **activation dopaminergique** entraîne une stimulation en cascade des neurones du cortex responsables de la **sensation de plaisir**.

Seulement, ces endocannabinoïdes ne font pas le poids face aux redoutables imposteurs que représentent certains cannabinoïdes exogènes, dont le chef de file est le THC (Δ^9 - tétrahydrocannabinol). En effet, les endocannabinoïdes qui sont des neuromodulateurs sont très localisés et agissent à faibles doses. Tandis que certains cannabinoïdes exogènes tels que le THC ont une meilleure affinité sur les récepteurs cannabinoïdes et une demi-vie plus longue (entre 20 et 30 heures), à l'origine de leurs effets multiples et effets secondaires.

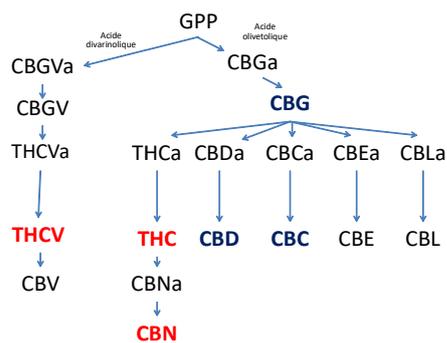
Remarque : À forte dose et à long terme de prise de cannabis, l'organisme finit par en avoir "besoin" pour renouveler cette sensation de plaisir : une dépendance s'installe. Ce type de mécanisme est voisin de celui des opiacés mais avec une amplitude plus faible pour le cannabis.

2.2 Les cannabinoïdes exogènes (ou phytocannabinoïdes)

Dans la famille des cannabinoïdes exogènes naturels, **144 molécules** ont été identifiées. Elles sont synthétisées et stockées dans les trichomes de la plante de cannabis, communément appelés résine. Ces cannabinoïdes peuvent fonctionner en imitant les endocannabinoïdes que le corps humain produit naturellement et sont reconnus avec plus ou moins d'affinité sur les récepteurs cannabinoïdes (CB1 et CB2).



Photos de trichomes de cannabis.
Les principes actifs du chanvre s'accumulent dans les trichomes (bulle de résine) qui se concentrent sur les calices (bractées) des fleurs.
Les pieds femelles livrent plus de résine que les pieds mâles.



GPP = géranyl-pyrophosphate
CBGVa = acide cannabigérovarinique
CBGV = cannabigérovarine
THCVa = acide tétrahydro-cannabivarinique
THCV = Δ9-Tétrahydrocannabivarine
CBV = cannabivarine
CBGa = acide cannabigérolique
CBG = cannabigérol
THCa = acide Δ9-Tétrahydrocannabinolique
THC = Δ9-Tétrahydrocannabinol
CBNa = acide cannabinoïque
CBN = cannabinoïde
CBDa = acide cannabidiolique
CBD = cannabidiol
CBCa = acide cannabichroménique
CBC = cannabichromène
CBEa = acide cannabielsoïque
CBE = cannabielsoin
CBLa = acide cannabindiolique
CBL = cannabindiol

Synthèse des phytocannabinoïdes au sein des trichomes.
En rouge, les phytocannabinoïdes ayant des **effets psychoactifs** identifiés.

La diffusion de ces cannabinoïdes dans tout l'organisme s'explique par leur solubilité importante dans les lipides, et leur persistance dans les tissus adipeux, leur liaison aux protéines plasmatiques, et leur passage à travers la barrière hémato-encéphalique où ils vont moduler la libération des neurotransmetteurs.

Les phytocannabinoïdes ne présentent **pas tous des effets psychoactifs** tels que le THC. Le CBD, au contraire, contribue à contrebalancer les actions psychotropes du THC, notamment la sédation, l'ivresse cannabique ou l'anxiété (auss appelé *bad trip*).

Par ailleurs, le CBD et le CBN sont des phytocannabinoïdes pouvant se lier à des récepteurs non cannabinoïdes, responsables d'effets divers : notamment 5HT1A (sérotonine), TRPV1 (douleur, inflammation) et adénosine A2A (cardiovasculaire, respiratoire).

Enfin, les phytocannabinoïdes agissent en synergie avec les autres molécules présentes dans la plante de cannabis : des terpènes et des flavonoïdes, apportant un éventail complet de possibilités thérapeutiques.

2.2.1 Les effets cliniques du cannabis

La consommation de cannabis peut conduire à des troubles aigus (ivresse cannabique) comme à de véritables troubles chroniques (schizophrénie...).

L'ivresse cannabique provoquée par les molécules psychoactives du cannabis telles que le THC se traduit par :

- une **euphorie**, modérée en général ;
- un sentiment de **bien-être**, de bonheur ;
- suivis d'une **somnolence** ;
- mais aussi un **affaiblissement de la mémoire** à court terme ;
- et une **altération des performances psychomotrices** : troubles de l'attention et de la coordination motrice, allongement du temps de réaction ;
- ainsi qu'une **altération des capacités cognitives** (idées fixes et convictions délirantes), hallucinations et modifications des perceptions sensorielles et de l'évaluation du déroulement du temps.

Il est aussi fréquent de constater, après absorption, des vomissements, des malaises, des tremblements qui sont le résultat de ce qui est communément appelé par les consommateurs un « **bad trip** » (angoisse sévère, perte d'équilibre, confusion totale, diminution de la concentration, sentiment d'étouffer etc...)

Ces effets sont assez variables, selon la concentration des différents cannabinoïdes, la chronicité de l'usage et les susceptibilités individuelles.

Sur le plan somatique, une prise de cannabis provoque :

- une **accélération du débit et de la fréquence cardiaque**,
- une **dilatation des vaisseaux sanguins périphériques** pouvant entraîner une hypotension en position debout,
- des **maux de tête**,
- une **hypersudation**,
- elle est également responsable des classiques « **yeux rouges** ».

Au plan pulmonaire, si l'inhalation du cannabis provoque dans un premier temps (1 h environ) une dilatation bronchique, elle est ensuite à l'origine de réactions inflammatoires susceptibles d'entraîner une **toux**.

Un **accroissement de l'appétit** est également constaté parmi les effets les plus fréquents. L'amplitude de ces manifestations décroît, à dose équivalente, avec la régularité de l'usage.

Le cannabis seul peut provoquer des dégâts importants, mais son association avec d'autres substances peut se révéler encore plus dangereux, à l'origine souvent de surdosage et/ou d'amplification de l'addiction.

- Association avec des substances médicamenteuses : tétrazepam, médicaments contre l'épilepsie, immunosuppresseurs, anticoagulants...
- Association avec d'autres drogues : héroïne, alcool, tabac...

La durée des effets varie selon le mode de consommation du cannabis :

Ingéré : Les effets apparaissent en différé, jusqu'à 1 heure après l'ingestion. Ils sont moins intenses qu'avec les autres modes de consommation mais ils durent plus longtemps, en moyenne entre 3 et 6 heures.

En sublingual : Les effets apparaissent en 5 à 20 minutes. La durée d'action est de 2 à 3 heures.

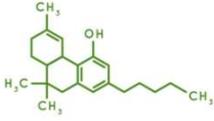
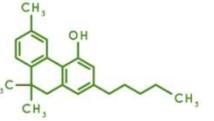
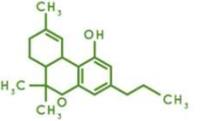
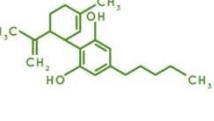
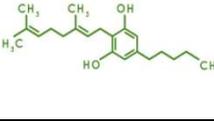
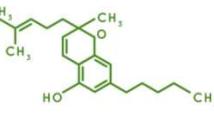
Fumé : Les effets apparaissent en 5 à 15 minutes, un peu plus tard chez un consommateur occasionnel. La durée d'action est en moyenne de 1 à 2 heures.

Vaporisé : La vapeur est aspirée en une fois et procure un effet immédiat. La durée d'action est de 2 à 4 heures (pour une dose inférieure à 20 mg de Δ^9 -THC).

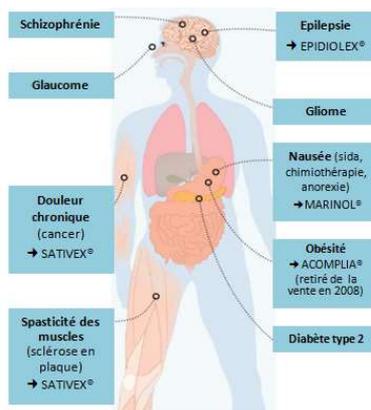
△ Il n'y a pas de relation significative entre la concentration dans le sang et les effets psychiques !

Des effets peuvent être ressentis durant plusieurs heures après consommation, alors que dans le même temps, la concentration en THC dans le sang est rapidement très faible.

2.2.2 Le potentiel médical des cannabinoïdes

Sigle de la molécule	Nom de la molécule et formule chimique développée	Propriétés médicinales potentielles											Remarques		
		Analgésique	Anti-inflammatoire	Sédatif	Anxiolytique	Antidépresseur	Antinéoplasique (chimiothérapie)	Orxigène	Antibactérien	Antiviral et antifongique (aigüe)	Stimulant osseux (ostéoporose)	Régulation de la glycémie (diabète)		Antispasmodique (épilepsie, sclérose en plaque)	Antitumoral
Psychoactif	THC Delta 9-tétrahydrocannabinol 														Cannabinoïde responsable du « high » : change l'humeur, la perception et la conscience. Effets secondaires : paranoïa, hallucination, anxiété (bad trip)
	CBN Cannabinol 														Moyennement psychoactif, mais non-élevé.
	THCV Tétrahydro-cannabivarine 														
Non psychoactif	CBD Cannabidiol 														Cannabinoïde le mieux étudié avec le THC : antagoniste du THC, n'interagit pas avec les récepteurs CB1 du cerveau. Mais pas de consensus scientifique à ce jour sur les effets relaxants du CBD. Vendu sous de nombreuses formes : huile, produits cosmétiques, alimentaire, e-liquide... 2 médicaments à base de CBD sont autorisés en France : EPIDIOLEX® (épilepsie) et SATIVEX® (sclérose en plaque).
	CBG Cannabigérol 														Précurseur de tous les autres cannabinoïdes. Se trouve principalement dans les produits à base de chanvre. Les variétés sélectionnées pour leur teneur élevée en THC contiennent généralement de très faibles quantités de CBG (moins de 1%). Tandis que les variétés à forte teneur en CBD contiennent des niveaux plus élevés de CBG.
	CBC Cannabichromène 														

Principaux cannabinoïdes et leurs propriétés médicinales potentielles.



Exemple d'usages thérapeutiques possibles des phytocannabinoïdes.

2.3 Le Cannabis à visée thérapeutique

Depuis le 5 juin 2013, un décret au Journal Officiel Français permet "la délivrance d'une AMM à des médicaments contenant du cannabis ou ses dérivés".

Mais ce n'est qu'en septembre 2018, lorsque l'utilité du cannabis a été reconnue par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), qu'un Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) sur l'évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France a été créé par l'ANSM.

Jusqu'alors, l'utilisation du cannabis à des fins médicales reposait sur un nombre limité d'essais cliniques réalisés en Europe et aux États-Unis principalement, à partir de méthodologies souvent contestables (effectifs très limités, essais sur de courtes périodes). Ainsi, **depuis le décret n°2020-1230 du 7 octobre 2020** et au plus tard le 31 mars 2021, une **expérimentation du cannabis médical** sous la forme de médicaments a été lancée en France. Cette expérimentation est conduite sur 2 ans et concernera au moins 3000 patients. Mais à terme, c'est presque 700000 patients qui pourraient être concernés par ce médicament s'il devait être mis en place.

L'ANSM a choisi 5 indications bien précises pour l'usage du cannabis médical, de manière à apporter raisonnablement une réponse thérapeutique. Il sera donc expérimenté pour les 5 situations cliniques suivantes :

- dans les **douleurs neuropathiques réfractaires** aux thérapies accessibles
- dans certaines formes d'**épilepsie** sévères et pharmaco-résistantes
- dans le cadre des soins des effets secondaires (nausées et vomissement) des **chimiothérapies**
- dans les **soins palliatifs**
- dans les contractions musculaires incontrôlées de la **sclérose en plaques**.



Par le décret n°2020-1230 du 7 octobre 2020, l'ANSM lance une expérimentation sur la mise à disposition de cannabis thérapeutique (illustration).

L'objectif de l'expérimentation est d'évaluer en situation réelle :

- la **sécurisation du circuit de ce médicament** relevant du régime particulier des stupéfiants (circuit d'approvisionnement, prescription, délivrance),
- le **suivi des effets indésirables** (pharmacovigilance et addictovigilance),
- ainsi que l'**adhésion des professionnels et des patients** à ce dispositif (des modules de formation seront testés à cet égard).

Cette expérimentation devrait montrer qu'il est possible de dissocier l'usage médical du cannabis de son utilisation à visée non médicale (usage social ou festif).

Le cannabis médical peut provenir de différentes origines :

- Il peut s'agir de préparations composées à partir de la **matière première** directement, provenant de la sélection de plants de *Cannabis sativa indica*, stables chimiquement, avec un contrôle strict de l'environnement, afin d'être au plus près des standards de l'industrie pharmaceutique. Les principaux pays producteurs sont le Canada, certains états américains, la Catalogne, la Belgique et les Pays-Bas.
- Ou bien il s'agit de préparations à partir de **cannabinoïdes de synthèse** (cf chapitre 2.4).

Mais tous ont pour point commun une **composition connue et maîtrisée** permettant de répondre à des besoins médicaux variés.

Ces médicaments se présentent sous différentes formes pharmaceutiques :

- Pour le traitement de fond : voie orale (capsules, sirop)
- Pour une action rapide : voie sublinguale (spray)

Les formes orales apportent des effets constants, qui peuvent aussi être à l'origine d'effets trop intenses et prolongés par rapport au cannabis fumé, pouvant entraîner des effets psychotropes non recherchés.

Par ailleurs, le cannabis agit plus rapidement lorsqu'il est fumé. Mais la combustion du cannabis (comme le tabac) produit d'autres sous-produits nocifs issus de la combustion, qui sont cancérigènes. Par contre, le cannabis vaporisé (cas de la spécialité SATIVEX®) agit quasiment aussi vite, sans les inconvénients liés à la combustion (de même que le vapotage de liquides, même enrichis en nicotine, est beaucoup moins dangereux que le tabagisme).

Groupe	Principaux constituants / Source	Produits disponibles	Voie d'administration	Présentation	Indications	Remarques	
Cannabinoïdes	dronabinol	Δ^9 -THC synthétique	Marinol® Syndros®	Voie orale (gommes molles et sirop)		<ul style="list-style-type: none"> Traitement des douleurs d'origine neuropathique Traitement des nausées et des vomissements liés aux chimiothérapies après échec des anti-émétiques de référence Traitement de l'anorexie chez les patients atteints du sida 	Disponible en France depuis 2004 par le biais d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU) pour des douleurs rebelles d'origine neuropathique. Uniquement, prescriptible par les neurologues, anesthésistes ou médecins généralistes travaillant en CETD (Centres d'Etudes et de Traitement de la Douleur).
	nabilone	Analogue synthétique du Δ^9 -THC	Cesamet® Canemes®	Voie orale (gommes molles)		Traitement des nausées et des vomissements liés aux chimiothérapies après échec des anti-émétiques de référence	
	mabiximols	THC + CBD extrait directement de <i>Cannabis sativa</i> L.	Sativex®	Voie sublinguale (spray)		Traitement contre la spasticité de la sclérose en plaque après échec des autres thérapeutiques	1 ^{er} médicament à base de cannabis autorisé en France (AMM délivrée en janvier 2014)
	cannabidiol	CBD	Epidiolex®	Voie orale (sirop)		Traitement des épilepsies réfractaires (syndrome de Lennox-Gastaut et syndrome de Dravet)	1 ^{er} médicament à base de cannabis à être légalisé aux États-Unis. A obtenu l'AMM en France dans l'indication concernée le 19 septembre 2019. Cette spécialité faisait auparavant l'objet d'ATU nominatives depuis décembre 2018.
Préparations de cannabis	Cannabis brut	Extrait et concentré de la plante	<i>Cannabis sativa</i> L. : plante et résine	Voie orale et sublinguale		Douleurs chroniques essentiellement	Fermes d'exploitation : Columbia care (USA), Aurora (Ca), Canopy growth (Ca), Cann group Limited (Aus)...
	Préparations Magistrales	Taux de THC et CBD variable	Huile de cannabis	Voie orale			
	Préparations de cannabis <i>sativa</i> L. standardisés	Fleurs ou granulés Taux de THC et CBD fixes	Bedrocan® Bedrobinol® Bediol® Bedica® Bedrolite®	Voie orale et sublinguale	 (Pays-Bas)	Propriétés apaisantes, anti-inflammatoires, antiépileptiques, anxiolytiques, antinauséux...	

Indications et autres informations relatives aux médicaments à base de cannabinoïde.

Ne pas confondre !

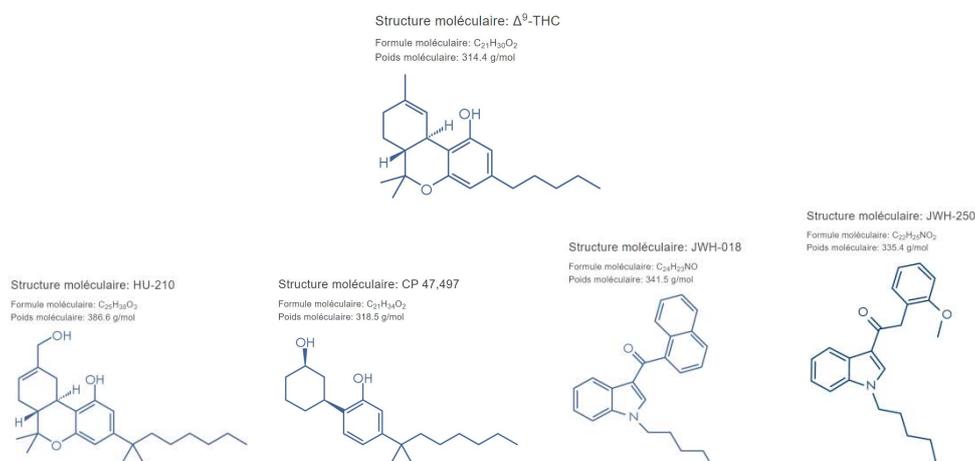
Le cannabis thérapeutique subit tout un processus de fabrication très encadré aboutissant à une formulation connue, tandis que le cannabis acheté dans la rue n'a de connu ni le contenu, ni la composition, ni la provenance...

2.4 Les cannabinoïdes de synthèse

Les cannabinoïdes de synthèse sont **similaires d'un point de vue fonctionnel au Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC)**. Ces « néocannabinoïdes » ont été développés tout d'abord par l'industrie pharmaceutique au cours des 40 dernières années comme agents thérapeutiques potentiels. La nabilone (Cesamet[®]) est par exemple un agoniste synthétique des récepteurs cannabinoïdes utilisée pour le traitement de la nausée dans la chimiothérapie du cancer. Mais depuis 2008, leur nombre est en très forte croissance, notamment en Europe, et envahissent le marché des drogues.

Bien que se présentant sous forme de plantes à fumer ou de poudres destinées à être fumées, vaporisées ou ingérées, les cannabinoïdes de synthèse **ne sont pas des dérivés de la plante de cannabis**. Depuis 2013, un nouveau mode de consommation se développe avec des e-liquides destinés à être utilisés dans des cigarettes électroniques. De très nombreux sites Internet proposent ces substances. La composition et les concentrations sont variables, y compris pour un même produit.

Ils peuvent être appelés encens ou désodorisants d'ambiance. Et les noms donnés aux produits commercialisés sont : Spice, K2, K3, K4, Aroma, Chilie X, Smoke, Yucatan Fire, Mr Smiley, Zohai, Eclipse, Black Mama, Red Xdawn, Blaze, Dream, Pot-pourri...



Exemples de structures de cannabinoïdes de synthèse identifiées dans les produits de type « Spice », présentant une affinité élevée vis-à-vis des récepteurs cannabinoïdes (CB_1).

La pharmacocinétique et la toxicologie des cannabinoïdes de synthèse seraient différentes de celles du THC. Peu d'études humaines formelles ont été publiées. Ils agiraient sur les mêmes récepteurs cannabinoïdes CB_1 que le THC, mais avec une plus grande affinité, ce qui les rend **plus puissants** et donc **plus dangereux** et **plus addictifs** que le cannabis naturel. Ils sont aussi métabolisés en de nombreux dérivés, qui sont souvent **plus actifs** que le THC. En outre, il peut y avoir une variabilité considérable inter- et intra-lots dans les mélanges à fumer, que ce soit en termes de substances présentes qu'en termes de quantité. Ainsi, la possibilité d'**overdose est plus probable** qu'avec le cannabis.

Leur consommation expose donc à des effets délétères sur le plan physique et psychique avec un potentiel d'abus et de dépendance. Du fait de ces risques, l'ANSM a émis un avis favorable pour l'inscription sur la liste des stupéfiants de 12 familles chimiques de cannabinoïdes de synthèse.

Les effets toxiques aigus rapportés lors de la consommation de cannabinoïdes de synthèse sont principalement :

- des **troubles neurologiques et neuromusculaires** (agitation, convulsions, somnolence, vertiges, paresthésies, ralentissement psychomoteur),
- des **troubles cardiovasculaires** (tachycardie/palpitations, hypertension artérielle, plus rarement bradycardie, voire hypotension artérielle)
- des **troubles psychiatriques** (troubles psychotiques, symptômes paranoïaques, confusion, anxiété, amnésie, parfois insomnie, humeur dépressive).

Des cas de tolérance, de dépendance et des états de manque sont également décrits.

3. La réglementation

Comment expliquer que ce psychotrope soit parfois autorisé alors que tout l'arsenal du droit de la drogue est orienté précisément vers la définition du stupéfiant qui altère l'état de conscience du consommateur ?

Le cannabis est classé comme stupéfiant, mais présente cette singularité de voir le cadre légal de son commerce et de son emploi régis par deux règles distinctes : d'une part les dispositions légales applicables aux produits stupéfiants, d'autre part les normes réglementant les substances vénéneuses au titre des produits de santé.

Le résultat est à la fois une législation restrictive mais également floue...

3.1 Dispositions légales relatives aux stupéfiants

La définition des stupéfiants est renvoyée par la loi ([Art. 222-41 du code pénal](#) et [Art. L5132-8 du code de la santé publique](#)) visant le cannabis et sa résine, ainsi que les tétrahydrocannabinols et un certain nombre de cannabinoïdes de synthèse.

Ainsi, les substances et les préparations qui en contiennent sont soumises au rigoureux régime juridique des stupéfiants qui incrimine et punit sévèrement l'usage public (incitation à l'usage et actes de trafic) ainsi que l'usage privé et elle ne fait aucune différence entre les drogues. Qu'il s'agisse de cannabis, d'héroïne ou d'autres drogues, les peines encourues pour **usage illicite de stupéfiants** sont les mêmes. Mais depuis le 1^{er} septembre 2020, ces peines ont été assouplies. Jusqu'alors, l'usage illicite de stupéfiants était réprimé par une peine de prison d'un an et 3750 euros d'amende. Désormais, il s'agit d'une **amende forfaitaire de 200€** (ramenée à 150 euros en cas de paiement rapide et alourdie à 450 euros dans le cas inverse), ceci notamment afin de désengorger les tribunaux.

3.2 Dispositions réglementaires relatives aux substances vénéneuses

Quant à la réglementation sur les substances vénéneuses, elle interdit le cannabis d'un côté et autorise de l'autre dans un article particulier ([R5132-86 du CSP](#)) :

« Sont interdits la production, la fabrication, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition ou l'emploi :

- du cannabis, de sa plante et de sa résine, des produits qui en contiennent ou de ceux qui sont obtenus à partir du cannabis, de sa plante ou de sa résine ;
- et des « tétrahydrocannabinols, à l'exception du delta 9-tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), de leurs esters, éthers, sels ainsi que des sels des dérivés précités et de produits qui en contiennent ».

Cette disposition prévoit donc une **dérogation exceptionnelle applicable au delta-9-tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC)**, alors qu'il s'agit de la principale molécule dotée de propriétés psychoactives.... Ceci permet d'ouvrir en réalité une perspective d'introduction de médicaments contenant du Δ^9 -THC naturel.

En effet, les 2^{ème} et 3^{ème} alinéas de ce même article précisent que le cannabis peut être autorisé sous certaines conditions :

- pour certaines variétés de **cannabis dépourvues de propriétés stupéfiantes**, à des fins de recherche, de contrôle et pour la fabrication de dérivés, autorisation faite par le directeur général de l'ANSM.
- Et lorsqu'il s'agit de **spécialités pharmaceutiques** avec une autorisation de mise sur le marché en France ou faisant l'objet d'une procédure communautaire par l'Agence européenne des médicaments (AEM).

3.3 Réglementation spécifique du THC

Le delta 9-tétrahydrocannabinol (THC) est considéré comme un stupéfiant et tombe sous le coup de [l'article 222-37 du code pénal](#).

En France, les cultivateurs doivent toujours prouver qu'ils ne produisent pas de drogue. La loi définit les variétés autorisées à la culture, à l'importation et à l'utilisation industrielle et commerciale. Cela représente une vingtaine de cultivars de *Cannabis sativa sativa*. Le cultivateur a l'obligation de s'approvisionner auprès de **semenciers agréés**, l'autoproduction (appelés semences de ferme) étant interdit.

Sur le plan légal, les variétés de Cannabis doivent présenter une teneur inférieure à 0,2% en THC. Le chanvre est considéré comme étant de type « résine » si le taux de THC dans la matière sèche est supérieur à 0,2 % dans les conditions du protocole d'échantillonnage et d'analyse prévu par la loi. Ce chanvre est alors appelé « cannabis ».

En pratique, le chanvre de type « résine » contient au moins 1 % de THC (par comparaison, la concentration moyenne du THC sous forme d'herbe circulant illégalement sur le marché français varie entre 5% et 20%, et celui de type « fibres », moins de 0,25 %, les autres étant considérés comme intermédiaires.

3.4 Réglementation spécifique du CBD

Le cannabidiol (CBD) est extrait du cannabis, or toute opération (production, détention, utilisation) est interdite sur cette plante. Par conséquent, le CBD devrait être interdit. Mais **la loi autorise la commercialisation de certaines variétés de chanvre, contenant donc du CBD, mais dépourvues de propriétés stupéfiantes, pour permettre une utilisation industrielle** (industries textiles, automobiles, papeterie, etc...).

La Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives (Mildeca) précise, en s'appuyant sur un [arrêté de décembre 2018](#), que **les produits finis (e-liquides, gélules, huile, crème, biscuits, etc) à base de CBD sont autorisés en France s'ils respectent les trois conditions suivantes :**

- Les variétés de chanvre pouvant être utilisées doivent figurer sur la **liste exhaustive inscrite dans l'article 2 de l'arrêté du 22 août 1990** portant application de l'article R.5132-86 du Code de la Santé Publique ;
- Le CBD doit provenir d'une **plante dont la teneur en THC est inférieure à 0,2% de THC**. Mais attention, **le produit fini ne doit pas contenir de trace de THC**, quel que soit le taux (même en-dessous de 0,2% de THC).
- Seules les **graines** et les **fibres** peuvent être utilisées. **L'utilisation des fleurs et des feuilles est interdite quelle que soit la variété de chanvre utilisée.**

La législation entourant la commercialisation du CBD est donc claire, mais un flou persiste dans la pratique :

Depuis 2018, une centaine de « CBD shop », magasins spécialisés dans la vente de produits contenant du CBD (cosmétiques, huile, herbe) ont ouvert leurs portes. Parmi les motifs invoqués : la mise en avant d'un cannabis «thérapeutique». Les friandises ou tisanes de fleurs avancées comme ayant un effet détente flirtent doublement avec l'illégalité, car :

- Aucune vertu thérapeutique ne peut être revendiquée notamment par les fabricants ou vendeurs de produits contenant du CBD sous peine de sanctions pénales. En France, **seuls les pharmaciens ont le droit de vendre des produits présentés comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines.**
- La commercialisation de fleurs et de feuilles est théoriquement illégale, car la teneur en THC y est plus importante que dans les graines et les tiges.

En pratique, le vendeur appose l'étiquette sur le paquet d'herbe : « taux de THC inférieur à 0,2% », ainsi que la mention « ne pas fumer, mais infuser » pour protéger le consommateur... Conformément à l'interprétation de la loi, c'est illégal. Seulement son application est à la discrétion du parquet, région dépendante (Libération – 4 juillet 2019).

4. Les différents tests de dépistage utilisés pour la recherche de consommation du Cannabis

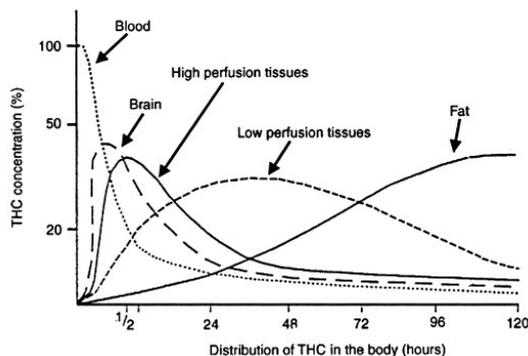
La principale substance recherchée dans les dépistages du cannabis est le THC (ou son métabolite le THC-COOH).

Pharmacocinétique pour comprendre les méthodes de dépistage :

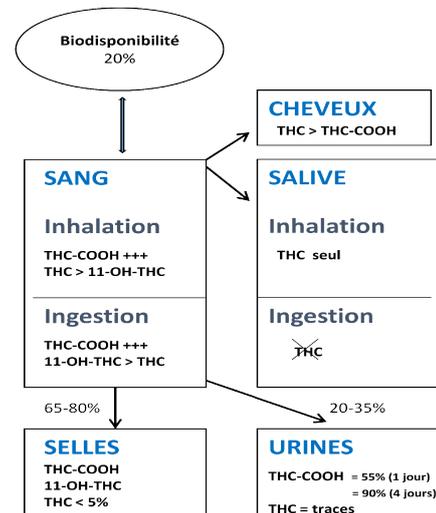
Après inhalation, environ 20% du THC, principal cannabinoïde, pénètre dans la circulation sanguine, puis est rapidement capté par les tissus richement vascularisés (foie, cœur...)

En raison de sa forte lipophilie, le THC se fixe aussi sur des tissus riches en lipides (en particulier au niveau du cerveau), où le temps de rétention est long ($t_{1/2} = 8$ jours à 3 mois), à l'origine de la longue rémanence biologique (effets psychoactifs prolongés, perturbation de la concentration durant plusieurs heures...). C'est pourquoi on dit que le cannabis est une drogue à cinétique lente.

Le THC est ensuite rapidement métabolisé au niveau du foie : il est dégradé en 11-hydroxy-THC (11-OH-THC) puis en acide 11-nor-THC-carboxylique (THC-COOH), dépourvu d'effets psychotropes. Le THC-COOH commence à apparaître dans le sang dans les minutes qui suivent l'inhalation. C'est le composé le plus abondant dans l'urine. **Les tests de dépistage du cannabis recherchent donc principalement dans les urines et dans le sang le THC ou son principal métabolite, le THC-COOH.**



Cinétique d'absorption du THC dans l'organisme après inhalation de cannabis selon Nahas.



Distribution et élimination du THC.

Le temps durant lequel le cannabis peut se dépister varie selon plusieurs facteurs :

- Le **milieu biologique prélevé** : salivaire, urinaire, sanguin, capillaire...
- La **composition qualitative et quantitative de la plante de cannabis** consommée
- Le **niveau de consommation** : plus elle est importante, plus il y a stockage des cannabinoïdes, plus les tests auront des chances de rester positif longtemps (plusieurs semaines)
- Le **métabolisme de la personne testée**.

Remarque : Au cours des 20 dernières années, la teneur moyenne en THC dans la résine a été multipliée par 4, passant de 4% à 16%, ce qui peut influencer sur la pharmacocinétique et la pharmacologie de la drogue.

Il n'existe pas d'outil de dépistage rapide, fiable et simple, sans prélèvement biologique de la consommation de cannabis (en testant l'haleine par exemple comme c'est le cas pour la consommation d'alcool avec l'éthylotest).

Tests de dépistage du cannabis	Prélèvement salivaire	Prélèvement urinaire	Prélèvement sanguin	Prélèvement capillaire
Contexte	Dépistage rapide (prévention routière)	Dépistage rapide (en routine)	Preuve médico-légale (accident de la route)	Dépistage permettant de : • confirmer une abstinence de consommation • témoigner d'une consommation répétée → Retrace l'histoire de l'addiction dans le temps.
Méthode	Méthode qualitative : Technique immunologique (EMIT)	Méthode qualitative : Technique immunologique (EMIT)	Méthode qualitative + quantitative : Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.	Méthode qualitative + quantitative : Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.
Substances recherchées pour le cannabis	Permet la détection du THC seulement. (Ce sont les molécules mères et non les métabolites qui sont retrouvées dans la salive).	Permet la détection de : - Δ^9 -THC-COOH +++ - Δ^9 -THC - Cannabinoïdes de synthèse (K2, Spice, K3, K4) (test spécifique)	Permet la détection de l'ensemble des cannabinoïdes .	Permet la détection de l'ensemble des cannabinoïdes .
Période de détection (durée de positivité)	Dépistage possible quasi-immédiatement après consommation, mais sur un laps de temps court : 4 à 6h en moyenne après consommation d'une cigarette de cannabis. <u>Dépend des usages :</u> occasionnel : jusqu'à 10h régulier : jusqu'à 24h intensif et quotidien : jusqu'à 8 jours	Dépistage non possible après consommation, mais dépistage sur une période allant de 10h à 2 mois selon les usages. <u>Dépend des usages :</u> occasionnel : 1 à 5 jours régulier : 5 à 10 jours chronique : 30 à 70 jours	Dépistages quasi-immédiatement après consommation, mais sur un laps de temps relativement court : 2 à 10h après la prise. <u>Dépend des usages :</u> occasionnel : THC : 2 à 8 heures THC-COOH : jusqu'à 72h intensif et quotidien : THC : jusqu'à plus d'un mois après la dernière consommation THC-COOH : jusqu'à plus d'un mois après la dernière consommation	Les toutes premières traces dans la fibre capillaire peuvent apparaître après environ 10 jours. Conso > 90 jours
Seuil de positivité (ou seuil de détection)	15 ng de Δ^9 -THC / ml de salive	50 ng de Δ^9 -THC-COOH / mL d'urine (parfois 20 ng/mL)	< 1ng/mL - 0,4 ng/mL pour le THC - 0,2 ng/mL pour le THC-COOH	≈ 1 ng / mg de cheveux
Avantages de la méthode	Recherche d'une exposition récente. Détection non invasive . Peut être pratiqué directement par les forces de l'ordre dans le cadre de la prévention routière.	L'analyse urinaire constitue l'examen de choix pour confirmer l'abstinence , car l'élimination dans les urines se prolonge plusieurs semaines. Détection non invasive .	Recherche d'une exposition récente. Méthode fiable .	Recherche d'une exposition ancienne (jusqu'à 90 jours). Méthode fiable . Etablit la chronicité et le niveau de consommation (faible, moyenne, forte) Pas de faux positif : ne dépiste pas le cannabis déposées à la surface de la mèche mais la drogue incorporées dans les cheveux.
Inconvénients de la méthode	Méthode peu fiable : beaucoup de faux positifs et de faux négatifs . Dépiste juste le THC qui se serait déposé pendant la consommation d'une cigarette de cannabis, or le THC ne subsiste pas longtemps dans la cavité buccale .	Les tests urinaires n'informent ni sur le délai écoulé depuis la dernière consommation (consommation récente ou ancienne ?), ni sur la dose absorbée . Faux positifs possibles : Réactions croisées* avec : - les anti-inflammatoires non stéroïdiens : - acide niflumique, - ibuprofène à forte dose (1 200 mg) - naproxène sodique (utilisation chronique) - ou avec l'antirétroviral : efavirenz (VIH). - les autres molécules du cannabis (CBD, CBG, CBN, THCV, CBC...) ou les cannabinoïdes de synthèse, par analogie structurale de ces molécules. Nécessite la présence d'un médecin et d'un lieu adapté . Possible de fausser les résultats (adultération) : par ajout d'eau dans les urines ou prise de diurétique.	Invasive, coûteuse, difficile à réaliser (en LABM seulement).	Invasive, coûteuse, difficile à réaliser (en LABM seulement).

* Il ne faut pas non plus oublier que des réactions non documentées peuvent exister. Ces interférences ne sont pas généralisables, car tous les tests n'ont pas la même performance et dépendent du fabricant.

Tableau de comparaison des différents tests de dépistage des cannabinoïdes.

- **Aucun test de dépistage classique** (salivaire, urinaire ou sanguin) **ne permet de qualifier le type de consommation, qu'elle soit occasionnelle ou régulière.**
- **Cas particulier des faux positifs** : Il est possible de détecter du THC dans les urines ou la salive de **personnes exposées passivement** au cannabis (particulièrement en milieu confiné) pouvant être la cause d'un résultat « faux positif ».
Rmq : En revanche, aucune étude n'a permis de montrer un effet clinique de l'inhalation passive de la fumée de cannabis.
- En France, le CBD en lui-même n'est pas détecté par les tests de dépistage classiques. Donc **la consommation de produits à base de CBD pur ne peut pas entraîner de dépistage positif** au cannabis.

Attention, la pureté du CBD commercialisé sur internet et dans les boutiques spécialisées n'est pas toujours fiable. Les taux de THC peuvent être plus élevés que ceux annoncés sur l'étiquette !

- Aujourd'hui, il existe **très peu de tests de dépistage des cannabinoïdes de synthèse**. Leur composition chimique étant totalement différente du cannabis naturel, ils doivent être dépistés avec des tests spécifiques. Et quand ils existent, ils sont limités à un seul type (ex : tests urinaires NarcoCheck K2 ou Spice, K3 et K4). De plus, peu de laboratoires sont en mesure d'effectuer leur analyse, car leur identification et leur analyse quantitative sont limitées par un manque d'échantillons de références pures.
La détection des métabolites de ces cannabinoïdes de synthèse dans les échantillons d'urine est encore en cours de développement.
- La **sueur** est un milieu **inadéquat** pour dépister la consommation du cannabis, d'une part parce que le THC y est présent en faible quantité, mais surtout parce que sa présence ou non est dépendante du moment de la dernière toilette.

Auteur : Pharmacienne Commandante Evelyne LANDAIS - SIS du Bas-Rhin (67)
evelyne.landais@sdis67.com

Contact :

Mélina BRICHLER, coordinatrice du PNRS

Téléphone : 04 42 39 05 23

Mail : pnrs@ensosp.fr

3. Références et liens internet

- **ANSM** : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical>



Youtube : **Panorama de la législation-réglementation française et internationale sur le cannabis thérapeutique**
Aldine Fabreguettes, chef de produits stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions aux stupéfiants, ANSM

- **Arrêté du 22 février 1990** fixant la liste des substances classées comme stupéfiants (Version consolidée du 1^{er} janvier 2020)
- Chappuy M., berger-Vergiat A., Ragonnet D. Bandelettes urinaires : attention aux réactions croisées. Le courrier des addictions (20). 2018, n°1, 18-19.
- **Code de la Santé Publique** : livre 1^{er}, titre III, Chapitre II : Substances et préparations vénéneuses (art. L5132-1 à L5132-10)
- Goullé Jean-Pierre, Guerbet Michel. Les grands traits de la pharmacocinétique du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) ; les nouveaux cannabinoïdes de synthèse ; le cannabis et la sécurité routière. Bulletin de l'Académie nationale de médecine. 2014, 198, n°3, 541-557.
- **MILDECA** (Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives) : <https://www.drogues.gouv.fr>
- **OEDT** (Observatoire européen des drogues et des toxicomanies) : <https://www.emcdda.europa.eu>
- **OFDT** (Observatoire français des drogues et des toxicomanies) : <https://www.ofdt.fr>
Et enquête **OPPIDUM** - Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse
- **Santé publique France** : <https://www.drogues-info-service.fr>
- **Site d'information** sur le cannabis thérapeutique : <https://www.santé-cannabis.fr>
- **Thèse** de docteur en pharmacie soutenue le 11/12/2015 par Thomas **Galand**. Cannabis : de la molécule et sa pharmacologie aux médicaments.
- **Thèse** de docteur en médecine soutenue le 30/10/2017 par Sarah **Lejczak**. Utilisation du Marinol en France : enquête auprès des prescripteurs.
- **Thèse** de docteur en pharmacie soutenue le 22/04/2014 par Marine **Paczesny**. Cannabis sativa L. : Etude botanique et chimique : propriétés médicales et état des lieux sur la réglementation.
- **Thèse** de docteur en pharmacie soutenue le 15/12/2017 par Charlotte **Sorin**. Place du cannabis thérapeutique dans le traitement des douleurs chroniques, en route vers sa connaissance médicale ?
- **VIDAL** : <https://www.vidal.fr/actualites/23061-cannabis-therapeutique-oui-a-son-utilisation-non-fumee-preconise-le-comite-scientifique-de-l-ansm.html>