

**RAPPORT D'ENQUETE D'ADDICTOVIGILANCE
HORS MEDICAMENT**

Cannabinoïdes de synthèse :

-Cannabinoïdes de synthèse « historiques » : Mise à jour des données d'Addictovigilance de 2015 au 30 septembre 2022 inclus.

-Cannabinoïdes dits d'hémisynthèse (substances de synthèse dérivées de phytocannabinoïdes) : Mise à jour des données d'Addictovigilance depuis le 11 mai 2023 (précédent rapport remis le 30 mai 2023)

Substance(s)

Référence de l'enquête / date du rapport	Version 1 - 15/11/2023
Date d'ouverture de l'enquête	10 mars 2022
CEIP-A rapporteur	Centre d'addictovigilance de Caen Bretagne-Normandie
Nom de l'expert rapporteur *	██████████
Autre(s) participant(s) que CEIP-A rapporteur (nom et fonction dans le CEIP-A) nommés par l'ANSM	
CEIP-A relecteur	Centre d'addictovigilance de Poitiers
Nom de l'expert relecteur *	██████████
Date(s) rapport(s) précédent(s) +/- date(s) présentation en Comité Scientifique Permanent (et/ou ancien comité technique, ancienne commission des stupéfiants et psychotropes)	CT 22/01/2009 et CSP 19/02/2009 CT 20/09/2010 CT 20/09/2012 et CSP 20/06/2013 CT 21/01/2016 et CSP 30/06/2016
Période couverte par le rapport	2015- 30 septembre 2022 concernant les cannabinoïdes de synthèse « historiques » Toute donnée jusqu'au 31/08/2023 concernant les dérivés de phytocannabinoïdes.

Table des matières

ABREVIATIONS	3
RESUME	4
I. Introduction.....	6
II. Généralités sur les substances	6
A. CHIMIE	6
B. Données de pharmacologie.....	10
C. Toxicologie y compris les réactions défavorables chez l'Homme.....	18
III. Contexte/Objectifs/Périmètres.....	20
IV. Méthodes.....	20
V. Résultats	21
A. Données issues du réseau d'addictovigilance.....	21
1. Notifications spontanées (NotS) et Divers Autres Signaux (DivAS)	21
2. Outils spécifiques/enquêtes annuels du réseau d'addictovigilance.....	39
B. Données de la littérature	41
1. Épidémiologie de l'usage, de l'abus et du potentiel de dépendance de la substance	41
2. Case reports.....	41
C. Données Internet.....	41
D. Contrôles / Classements et leurs impacts	46
E. Utilisation thérapeutique et industrielle	47
F. Production, consommation et commerce international	47
G. Fabrication illicite, commerce illicite et informations connexes	47
VI. Discussion des résultats.....	47
VII. Conclusion du CEIP-A rapporteur	49
VIII. Annexes / Documents d'intérêt.....	50
Aide à l'occultation des rapports d'addictovigilance (hors médicament)	Erreur ! Signet non défini.
IX. Bibliographie.....	52

ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS	Agence Régionale de Santé
ASOS	Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées
ATC	Anatomique, Thérapeutique et Chimique
BNPV	Banque (ou Base) Nationale de PharmacoVigilance, appelée aussi ANPV (Application Nationale de Pharmacovigilance)
CAARUD	Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues
CAPTIV	Centre AntiPoison et Toxicovigilance
CAS	Chemical Abstracts Service
CEIP-A	Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance – Addictovigilance
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CRPV	Centre Régional de PharmacoVigilance
CS	Cannabinoïdes de synthèse
CSAPA	Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
CSP	Comité Scientifique Permanent
DivAS	Divers Autres Signaux
DTA	Décès Toxiques par Antalgiques
DRAMES	Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances
HAS	Haute Autorité de Santé
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
NotS	NOTification Spontanée
OEDT	Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (EMCDDA en anglais)
OFAST	Office Anti-STupéfiants
OFDT	Observatoire Français des Drogues et des Tendances addictives
OPPIDUM	Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse
OSIAP	Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible
SC	Soumission Chimique
SIMAD	Signalement Marquant en Addictovigilance
SINTES	Système d'Identification National des Toxiques Et des Substances

RESUME

Introduction

Une mise à jour des données d'addictovigilance concernant les cannabinoïdes de synthèse (CS) était devenue nécessaire devant l'apparition de phénomènes d'usage émergents ces dernières années : consommation par vapotage/ PTC, apparition de CS dans des têtes de cannabis adultérées, extension du phénomène en territoire ultramarin (« chimique »).

Depuis quelques mois, des dérivés cannabinoïdes dits d'hémisynthèse sont apparus dans les données d'addictovigilance au cours de la rédaction de ce rapport, dont certains signaux marquants et répondant à un critère de gravité en lien avec une prise en charge hospitalière. Un rapport a été émis par l'EMCDDA en avril 2023 faisant état des données actuellement disponibles et un premier rapport français d'addictovigilance concernant ces dérivés a été remis le 31 mai 2023.

Dans le contexte de ce nouveau phénomène tout juste émergent, ce rapport inclut donc les données les plus récentes.

Méthode

Les données de la littérature ont été recherchées via une requête Pubmed, Google Scholar ou Embase. Les données d'addictovigilance ont été requêtées en base nationale ou obtenues auprès des 13 CEIP-Addictovigilance pour les données antérieures à Avril 2021. Les données des outils du réseau d'addictovigilance (DRAMES, OPPIDUM, SOUMISSION CHIMIQUE) ont été demandées auprès des porteurs.

Principaux résultats et discussion

Un réel changement est notable dans les données d'addictovigilance, en particulier depuis 2019, avec :
-Une augmentation du nombre de cas (actuellement environ 2 à 2,5% des NOTS) et une augmentation de cas graves, avec des signes cliniques et des complications souvent plus intenses que lors de la consommation de cannabis et parfois inattendus, s'agissant de composés qui pourraient passer pour être du cannabis classique.

-Une apparition et une augmentation de l'usage de ces substances chez les jeunes (15-20 ans) voire très jeunes pour quelques cas (inférieur à 15 ans) et encore plus marqué quand on inclut les cas de vapotage.

-Un usage chronicisé : quotidien dans 40% des cas et pluri-quotidien dans 23% des cas

-Des usages qui se sont diversifiés avec des phénomènes qui ont émergé : augmentation du vapotage, augmentation de l'usage en territoires ultramarins (« CHIMIQUE », « Chamane »).

-Une diversification des produits et :

1/ Concernant les CS « historiques », un usage devenu quasi exclusif d'une classe entière de CS, dits de 3e génération (dérivés de l'indazole, comme les dérivés « CHMINACA » par exemple), dont l'affinité sur les RCB1 est inférieure le plus souvent à 1 nM (vs 50-70 nM pour le THC). L'intégralité de cette famille chimique était inscrite *de facto* à l'arrêté de classement 2017 faisant suite au rapport d'expertise 2016. Certaines substances, non classées, ont toutefois émergé sporadiquement dans ces données.

2/Concernant les cannabinoïdes de synthèse, dérivés de phytocannabinoïdes, après un premier classement du HHC, HHCO et HHCP, suivant le rapport initial remis le 31 mai 2023, certaines substances citées dans ce rapport ont émergé dans les cas nationaux d'addictovigilance : HHCP, THCP, H4CBD (le H2CBD existe par ailleurs), ainsi que des isomères du delta9 THC : delta8 et delta 10 THC.

3/La surveillance des données du web nous permet d'attirer l'attention sur certaines autres substances, très directement dérivées du THC, et qui suscitent un intérêt croissant des internautes à travers le monde, comme le THCV et surtout le THCa qui libère du THC par chauffage à 90°C). Ce THCa est proposé à la vente en ligne sous forme de cristaux et expose les usagers à de la consommation de THC pur par inhalation, en particulier en cas de « dabbing ».

-Concernant les effets recherchés :

La puissance d'action des cannabinoïdes de synthèse « historiques » ne fait pas débat.

Les effets « intrinsèques » des substances dérivées phytocannabinoïdes sont le plus souvent de l'ordre de ceux obtenus par consommation de THC, à doses équivalentes, mais les risques de dépendance et de complications sont finalement plus élevés compte tenu des très nombreuses formes de produits transformés, « marketés » dont les teneurs élevées compensent leur très relative faible puissance.

Pour mémoire, la vape de certaines de ces substances expose à un risque théorique lié à la production démontrée de « kétènes » lors de la consommation d'esters acétique (HHCO, HHCP, THCO) de ces produits par vape, ce qui laisse entrevoir une toxicité pulmonaire similaire aux cas EVALI décrits en 2019 outre atlantique et liés à la consommation d'acétate de vitamine E présent dans certains e-liquides.

Il résulte que la dangerosité de ces produits, les problématiques sanitaires connexes (accidentologie par exemple), ne sauraient être inférieures à celles des produits contenant du THC.

Le rapporteur propose, vu ces données :

1- Une communication large des professionnels et du grand public afin de bien repositionner ces molécules comme étant des drogues de synthèse à part entière, et d'attirer l'attention des usagers se procurant des produits assimilés au CBD, y compris dans des CBD shops, que certains produits qui y sont vendus et même conseillés peuvent contenir des drogues de synthèse, parfois même à leur insu, et sont susceptibles de positiver des tests de détection de cannabis (noyau chimique commun) et d'altérer leurs fonctions cognitives mais aussi d'entraîner des complications cliniques graves et inattendues.

2- D'inscrire à la liste des stupéfiants soit nommément les dérivés qui ont émergé dans ces données, soit de les inscrire à travers un classement générique de composés dérivés du noyau benzo[c]chromène (noyau commun au cannabinoïde, HHC, THC et dérivés mais pas du CBD) en complétant par certains dérivés psychoactifs du CBD.

Il est également nécessaire de compléter l'arrêté de classement de 2017 concernant les cannabinoïdes de synthèse « historiques », par les quelques dérivés apparus depuis 2016.

3- Enfin, l'émergence de nombreux nouveaux cannabinoïdes en 2023 et les corollaires liés à leur usage impose que ces données soient réactualisées dans un an.

I. Introduction

Les cannabinoïdes de synthèse (CS) sont des substances qui ont été développées depuis les années 70 à des fins de recherche et utilisées dans l'exploration des voies pharmacologiques cannabiniérgiques.

Suite à l'identification des premiers cannabinoïdes de synthèse (CS) dans des mélanges de plantes à fumer, en Allemagne et en Autriche en décembre 2008, la commission nationale des stupéfiants et des psychotropes a proposé, en février 2009, l'inscription sur la liste des stupéfiants du JWH-018, du CP 47,497 et analogues C6, C8, et C9 ainsi que du HU-210, proposition parue au JO du 24 février 2009.

Une mise à jour des données en 2013 (commission des stupéfiants du 20 juin 2013) a entraîné un premier arrêté de classement générique des cannabinoïdes de synthèse qui est paru au Journal Officiel de la République Française en mai 2015. Une nouvelle mise à jour des données d'addictovigilance au 31/12/2015 a été remise en 2016 et a débouché sur un nouvel arrêté paru au JO le 31 mars 2017 ^{1,2}.

Le présent rapport a pour objectif initial de mettre à jour les données d'usage des cannabinoïdes de synthèse « historiques » (correspondant aux substances incluses dans les 12 familles chimiques classées en 2017), en particulier à partir des données d'addictovigilance remontées au réseau national de janvier 2015 au 30 septembre 2022 inclus.

Au cours de la rédaction de ce rapport, sont apparus soudainement en France les premiers signaux d'addictovigilance liés à de nouvelles substances obtenues par transformation chimique de phytocannabinoïdes (d'où le terme de cannabinoïdes « hémisynthétiques ») dont la première d'entre elles est le HHC ou hexahydrocannabinol. Ceci a nécessité la rédaction d'un rapport spécifique demandé en urgence par l'ANSM et dans un contexte où le ministère de la santé souhaitait une décision rapidement pour le HHC, rédigé par le centre d'addictovigilance de Caen Bretagne-Normandie et remis le 31 mai 2023 à l'ANSM ³. Le 12 juin, l'ANSM a mis à jour l'arrêté de classement des substances stupéfiantes de 1990, en incluant le HHC, le HHC-O ou HHC acétate et le HHC-P ou hexahydrocannabiphorol ⁴.

Ce rapport sera donc également l'occasion d'une mise à jour des données d'addictovigilance les plus récentes concernant ces nouvelles substances dans le cadre d'un suivi étroit voulu par les autorités de santé.

II. Généralités sur les substances

A. CHIMIE

1. Identification des substances cannabinoïdes de synthèse « historiques »

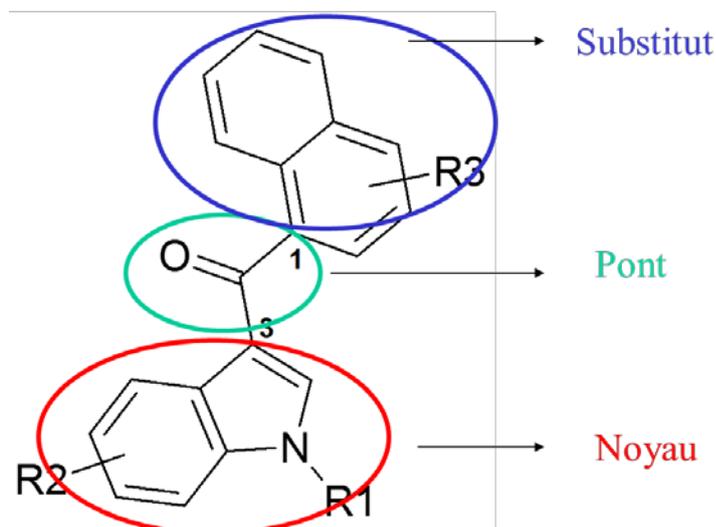
Les CS répondent à des noms de code variés (liste non exhaustive) « JWH-xxx », « CP-xxx », « WIN-xxx », « HU-xxx », « RCS-xxx », « AM-xxx », « O-xxx », « Org-xxx », « MAM-xxx », « JTExxx », « Lxxx », « THJxxx », « NMxxx » ... en lien avec le découvreur (équipe, chercheur ou firme) de la substance.

Les plus récents, dont le détournement d'usage se révèle en particulier depuis 2013, sont souvent nommés par un acronyme de leur dénomination IUPAC « AB-PINACA », « AB-CHMINACA », « QUPIC », « QUCHIC », « FUBINACA »...

Enfin, souvent plusieurs dénominations peuvent désigner la même substance, compliquant ainsi les échanges d'information, que ce soit entre usagers ou entre professionnels (exemple : SDB-001 = APICA= 2-NEI, désignant la substance référencée par le CAS number 1345973-50-3).

Ces CS sont contenus dans des mélanges de plantes à fumer, vendus sous les appellations « spice », « herbal incense », K2 dans des « blends » ou bien directement sous la forme de poudre blanche à brun-jaune.

Schématiquement, la plupart des CS sont composés d'un noyau principal et d'un substitut, reliés par un pont. Les cannabinoïdes identifiés à ce jour lors des saisies douanières en Europe, ou dans les cas remontés en France par le réseau des CEIP-A, présentent les radicaux chimiques suivants :



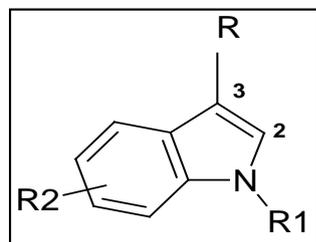
Exemples :

Noyaux : Indole, Indène, Pyrrole, Indazole, Azaindole, Naphtalène, Thiazolidène, Carbazole, Dihydroisindole-1-one; 1,4 benzoxazine

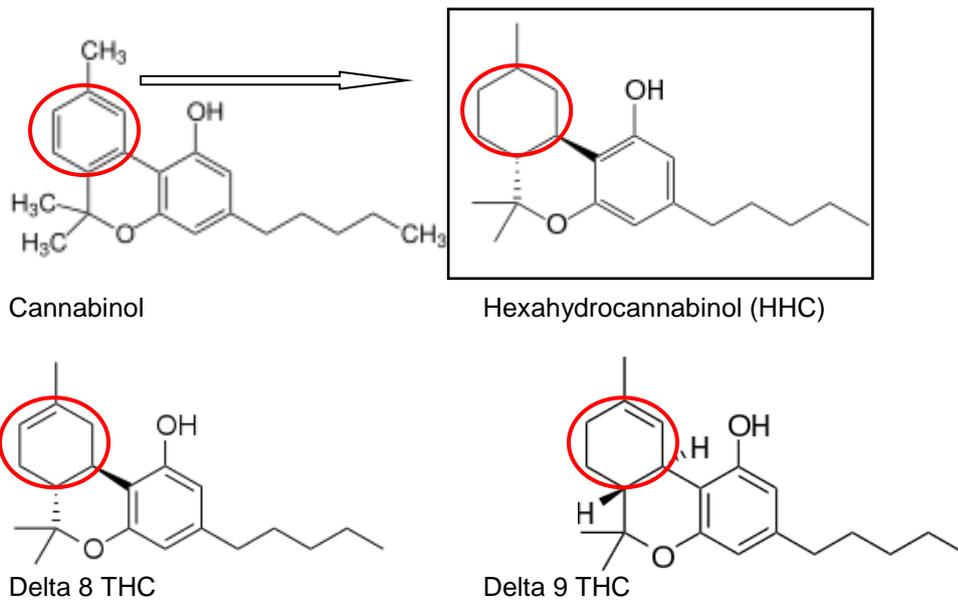
Pont : Methanone, Ethanone, Méthylène, Methine, Carboxamide, Carboxylate

Substituts : Phenyl, Naphtyl, adamantyl, tetramethylcyclopropoyl, Pipérazine, Cumyl, 1-amino-1-oxopropan-2-yl, 1-hydroxy-1-oxopropan-2-yl

Depuis 2013, l'utilisation de CS dans des e-liquides, vendus dans des flacons attractifs (ex : « buddah-blues »), a fait son apparition de façon discrète tout d'abord, puis s'est répandue en particulier chez les adolescents et jeunes adultes. Ce mode de consommation se superpose assez bien à la diffusion de cannabinoïdes de synthèse possédant une forte affinité aux RCB1 et structurellement essentiellement dérivés du noyau indole et surtout indazole pour les substances les plus fréquemment utilisées actuellement et retrouvées quasi exclusivement de nos jours, parmi les cannabinoïdes de synthèse « historiques ».



Composés dérivés de l'indole



NB 1 : Certains composés du *Cannabis sativa* ne possèdent pas ce squelette, c'est le cas du cannabidiol, pour lequel le cycle pyrane du noyau Benzo[c]chromène est ouvert ; le squelette de base n'est donc plus le même :

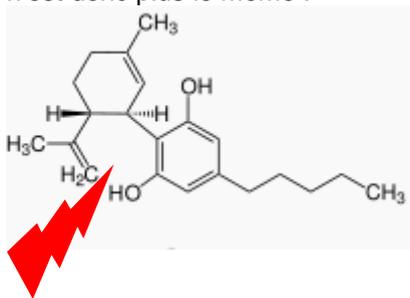


Figure 2. Cannabidiol (CBD) : localisation de l'ouverture du cycle

NB2 : une toute nouvelle offre : les dérivés de synthèse du CBD

Le centre d'addictovigilance de Caen a reçu un signalement provenant d'un vendeur en magasin de CBD, démarché de façon agressive pour des produits synthétiques dérivant du cannabidiol ou du cannabinoïde, qu'il a reçu en juin 2023 très peu de temps après la réglementation mise en place sur le HHC et dérivés.

Les produits proposés étaient appelés **H4-CBD, H2-CBD (dérivés hydrogénés du CBD) et encore « H3-CBN »** (ces substances circulent donc bien actuellement. A noter que le « H3CBN » est une dénomination qui ne nous permet pas d'identifier clairement la structure chimique à travers au moins les données de littérature, alors que H4CBD et H2 CBD désignent des substances bien identifiables dans la littérature et psychoactifs cannabinoïdes).

Notons que d'autres nouveaux dérivés synthétiques du cannabidiol sont l'objet de la recherche sur leur potentiel thérapeutique : effets antalgiques, anti inflammatoires, anticonvulsivants par exemple, et sont régulièrement l'objet de publications depuis ces dernières années ⁷.

Dans ses travaux, Morales P. et coll. font état de plusieurs dérivés synthétiques de cannabidiol dont l'affinité aux récepteurs dit centraux aux cannabinoïdes (RCB1) est soit de l'ordre soit supérieure à celle communément observée avec le delta9-THC (Ki d'une valeur d'environ 50-80 nM). De plus, il convient de remarquer que ces substances possèdent toutes une affinité aux RCB1 supérieure à celle observée

pour l'énantiomère (+)- CBD (env. 840 nM, soit une affinité environ 10 fois plus faible que celle du delta9-THC) ⁸.

B. Données de pharmacologie

1- Synthèse des données concernant les cannabinoïdes de synthèse "historiques"

Au niveau pharmacologique, ces cannabinoïdes :

- Possèdent une affinité *in vitro* au moins aussi importante que le THC aux récepteurs CB1, parfois même très importante (HU 210, analogue C8- CP47497) ;
- Ont montré des effets cannabinoïdiques chez l'Animal avec le plus souvent des effets typiques de ceux rapportés avec le THC (CP 47,497 et homologues C6-C9, HU 210) ;
- Montrent, sur la base d'études expérimentales de discrimination chez l'Animal, un potentiel de dépendance : CP 47, 497 (mais pas de données retrouvées sur les analogues « CP ») et HU-210 ;
- Une utilisation préexistait déjà pour plusieurs cannabinoïdes synthétiques, en particulier chez les usagers de drogues type « Research Chemicals » ou « Designer Drugs » et des « trip reports » se retrouvent sur Internet.

	CB1			
	Ki < 1 nM	1 nM < Ki < 10 nM	10 nM < Ki < 100 nM	100 nM < Ki < 1000 nM Ki > 1000 nM
CB2				
Ki < 1 nM	JWH-210 ²⁴	JWH-149; ²² AB-005; ²⁴ A-834,735; ²⁴ O-1871 ²⁴	AM-1221 ²⁴	A-836,339 ²⁷
1 nM < Ki < 10 nM	AM-694; ²⁴ JWH-122; ²² JWH-182; ²² AM-2232 ²⁴	AM-2233; ²⁸ JWH-007; ^{22,23} JWH-018; ²³ JWH-019; ²³ JWH-098; ²³ JWH-387; ²⁸ JWH-398; ²³ JWH-412; ²⁸ AM-220; ²⁷ JWH-203; ²⁵ JWH-250; ²⁵ NM-2201; ²⁴ JWH-307; ²³ JWH-370; ²³ JWH-073; ²³ JWH-081; ²³ AM-1235; ²⁴ JWH-249 ²⁵	JWH-424; ²¹ UR-144; ²⁴ JWH-145; ²³ JWH-147; ²³ JWH-368 ²³	A-796,260 ²⁴
10 nM < Ki < 100 nM			AM-679; ²⁴ Δ9-THC; ²² JWH-204; ²³ JWH-253; ²⁵ JWH-302; ²³ JWH-311; ²⁵ JWH-176; ²³ JWH-220 ²³	JWH-015; ²³ JWH-251; ²⁵ MN-25 ²³
100 nM < Ki < 1000 nM			JWH-167; ²³ methanandamide ²⁰	JWH-206; ²⁵ JWH-208 ²⁵
Ki > 1000 nM				JWH-201; ²³ JWH-316 ²⁵ JWH-071; ²³ JWH-207 ²⁵

Debruyne D, Le Boisselier R. *Emerging drugs of abuse: current perspectives on synthetic cannabinoids*. SAR, oct 2015

Figure1 : Exemple d'affinité de plusieurs CS aux récepteurs endocannabinoïdes de type 1 et de type 2⁹

Parmi les cannabinoïdes de synthèse « historiques », le HU-210 est référencé dans de nombreuses publications et sert souvent d'agoniste de référence pour explorer l'action centrale CB1.

Chez l'Animal, des doses de moins de 10 µg/kg de HU-210 montrent des effets sur les tests de comportement (par exemple dans le test plus maze explorant l'anxiété)^{10,11}, mais pas de réponse de type hypolocomotion, hypothermie, catalepsie^{12,13}

Des doses de 20 µg/kg ou plus produisent des effets sur le comportement et induisent des réponses typiques de celles observées avec les cannabinoïdes, comme une diminution de la locomotion et de la température corporelle ^{11,12,14}

Concernant les classes chimiques plus récemment utilisées (depuis 2013 environ), à des fins récréatives, certaines (AB-CHMINACA, AB-PINACA, FUBIMINA) sont l'objet d'études in vitro, mettant en évidence une activité de type agoniste complet en comparant au delta9-THC ([[(35)S]GTPγS binding)

ou d'autres études, menées chez l'animal, mettent en évidence les effets de catalepsie, hypothermie, d'hypolocomotion et de diminution de la nociception, attendus avec les cannabinoïdes.

Enfin, étant donné l'extrême variabilité chimique des CS, une action sur d'autres systèmes physiologiques que le système cannabinoïde endogène ne peut être exclue (exemple : sérotoninergique, adrénergique ...).

2- Nouveaux dérivés synthétiques du noyau benzo[c]chromène (HHC et affiliés)

Il y a peu d'informations récentes sur le HHC en lui-même, et les données sur les dérivés du benzo[c]chromène sont disparates.

2.1 Données fondamentales sur le HHC

Données *in silico*

Aviz-Amador et coll. en 2021 ont montré sur un modèle informatique, que le HHC et le delta-9-THC présentaient des affinités théoriques aux récepteurs dits centraux CB1 comme périphériques CB2 élevés et similaires.¹⁵

Données *in vitro*

Dès 1985, avant même l'identification des récepteurs aux cannabinoïdes (CB1 et CB2), Nye et coll. ont mené une étude de radioliation en utilisant du 5'-triméthylammonium Δ^8 -tetrahydrocannabinol tritié sur le cerveau de rat afin de comparer différents cannabinoïdes. L'isomère spatial 9-béta du HHC a montré une affinité du même ordre de grandeur que celle du delta 8 ou du delta 9 THC (10 nM vs 27 et 33 respectivement).¹⁶

Anderson en 2011 met en évidence une efficacité du HHC (isomère alpha comme bêta) sur l'inhibition de l'accumulation de l'AMPC induite par la forskoline dans des cellules humaines via les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2, comparable à celle obtenue avec le delta 8 THC (delta 9 THC non évalué).¹⁷

L'EMCDDA fait état dans son rapport d'une communication qui lui a été transmise en novembre 2002 par le Conseil national suédois de médecine légale mettant en évidence l'efficacité cellulaire du 9-béta HHC (9 (R)-HHC) comparée à celle d'un cannabinoïde de synthèse bien connu pour être plus actif et plus affiné aux récepteurs CB1 que le delta9-THC, le JWH-018. Dans cette étude, le HHC était environ 3 fois moins efficace que le JWH-018. Cela est compatible avec une activité *in vitro* du HHC comparable à celle du delta-9 THC.¹⁸

Données *in vivo*

Il n'y a pas de données chez l'Homme.

Chez l'Animal, les données disponibles sont parcellaires et parfois très anciennes et méritent parfois d'être interprétées avec précaution (pour des raisons de méthode, de pureté des produits utilisés...). Reggio et coll, en 1989, se référant à Ederly et coll (1971), rapportent bien que le HHC fait partie des cannabinoïdes globalement actifs (démonstré dans des tests comportementaux chez le singe rhésus), mais que selon la position spatiale du méthyl C11 (porté en position 9 du noyau), l'isomère 9-béta présente des activités chez l'Animal environ moitié moins puissantes que le THC et l'isomère 9-alpha, environ 20 fois moins.¹⁹

D'autres études sur différentes espèces animales ont été menées et sont rassemblées dans le tableau ci-après, extrait du rapport de l'EMCDDA. L'efficacité relative du HHC et du 11-OH HHC, métabolite connu chez la souris, par rapport au delta-9 THC y est présentée.

Bioassay	Isomer	Reported dose	Relative potency	Reference
Hexahydrocannabinol				
Mouse body temperature	mixture	ED ₅₀ = 4.02 mg/kg ^b	0.13	Skinner et al., 1979
Mouse antinociception	mixture	no data	inactive	Skinner et al., 1979
Rabbit, convulsion		~0.1 mg/kg	0.5	Consroe et al., 1982
Rabbit intraocular pressure	9 β	1 mg/kg	inactive	EISOhly et al., 1984
	9 α	1 mg/kg	inactive	
11-Hydroxyhexahydrocannabinol				
Rat discrimination study training drug: Δ^9 -THC	9 β	ED ₅₀ = 0.44 mg/kg ^c	3.5	Järbe et al., 1986
	9 α	ED ₅₀ = 2.16 mg/kg ^c	0.5	
Pigeon discrimination study training drug: Δ^9 -THC	9 β	ED ₅₀ = 0.02 mg/kg ^d	8.0	Järbe et al., 1986
	9 α	ED ₅₀ = 1.72 mg/kg ^d	0.1	

^a The purity of the reference "tetrahydrocannabinol" (optical rotation: -165°) is not known.

^b Calculated from respective molar doses given as 27.1, 21.0, and 12.7 μ mol/kg in the original publication.

^c Test onset 0.5 hours after injection.

^d Test onset 1.5 hours after injection.

Figure 2 . Résumé des données pharmacologiques chez l'animal du HHC (dont épimères) et du 11 OH-HHC.¹⁸

Globalement, il ressort de ces études que le HHC possède une activité comparable à celle du THC, ce qui est vrai pour le mélange racémique. L' isomère 9-alpha possède une activité plus faible chez l'Animal que l'isomère 9-béta.

Par ailleurs, un métabolite identifié, le 11-OH-HHC, généralise au Delta-9 THC (là encore, l'isomère 9 alpha présente une activité moindre).

2.2 Données pharmacologiques fondamentales, *in vitro* et *in vivo*, d'autres dérivés benzo[c]chromène :

Esters de la fonction 1-OH du noyau benzo[c]chromène

Dans son rapport d'avril 2023, l'EMCDDA reprend des données de la littérature scientifique portant sur des études d'esters de la fonction 1-hydroxyle du THC (delta 9 ou delta 8). Ce rapport cite par exemple Martin et al, 1987 qui ont démontré un effet cannabino-mimétique chez l'animal de plusieurs dérivés estérifiés, avec toutefois une puissance plus faible que celle du THC.

Par ailleurs, Edery et al, en 1971 et en 1972 avaient préalablement publié des effets similaires des esters C2 du THC (THC-O ou THC-acétate).

Leurs résultats montrent un effet un peu retardé suggérant l'action de ces dérivés estérifiés comme une sorte de prodrogue du THC par désacétylation métabolique. L'incubation de dérivés estérifiés en position 1 confirme une action estérase des microsomes hépatiques, *in vitro*.¹⁸

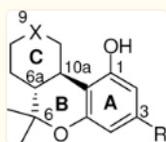
Composés dérivés en chaîne latérale C 3 et en position 9 ou 11

Nikas SP et coll ont étudié, en 2010, une série de dérivés substitués en chaîne latérale en position 3, du THC comme du HHC ou de la nabilone. Des études de *binding* ont été menées sur les récepteurs CB1 (rat) et CB2 (souris) en utilisant un agoniste de référence tritié : le CP 55,940.

De très nombreux composés présentent une très forte affinité sur les récepteurs centraux aux cannabinoïdes CB1, comme présenté dans le tableau ci-après.

Les auteurs ont de plus démontré des effets chez l'Animal (douleur, température corporelle) du composé le plus affiné (AM2389) antagonisés par l'antagoniste CB1 de référence, le rimonabant.²⁰

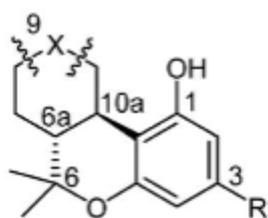
Affinities (K_i) of Hexahydrocannabinol Analogs for rCB1 and mCB2 Cannabinoid Receptors (95% Confidence Limits).



compd	X	R	rCB1 (K _i , nM) ^a	mCB2 (K _i , nM) ^a	mCB2/rCB1
1h			333	265	0.8
1b			2.2 ^b	1.8 ^b	0.8
6a			1.23 ± 0.22	5.25 ± 1.02	4.3
6b			1.76 ± 0.41	0.97 ± 0.29	0.6
6c			6.57 ± 1.55	42.3 ± 11.0	6.4
6d			1.13 ± 0.28	12.0 ± 3.5	10.6
6e			0.84 ± 0.18	13.7 ± 3.2	16.3
15a			13.1 ± 3.5	13.9 ± 3.8	1.1
15b			1.03 ± 0.21	2.59 ± 0.85	2.5
15c			4.96 ± 1.24	1.60 ± 0.38	0.3
16			3.14 ± 0.51	2.78 ± 0.67	0.9
22			2.33 ± 0.55	7.56 ± 1.79	3.2
7c-β			4.51 ± 0.72	13.9 ± 3.4	3.1
7e-β AM2389			0.16 ± 0.05	4.21 ± 0.93	26.3
23			1.37 ± 0.35	2.76 ± 0.63	2
24			1.50 ± 0.33	1.67 ± 0.43	1.1

Figure 3. Affinités de certains dérivés C 3 substitués du THC, HHC ou de la nabilone ²⁰

Kulkarni S et coll, en 2016²¹ publient un travail visant à rechercher des molécules antitumorales. Dans ce travail, des agonistes CB1 comme CB2, dérivés du noyau hexahydrochromène ou même du tetrahydrochromène sont présentés, comme ceux figurant, par exemple, au tableau ci- après :



compd	X	R	[K _i nM] ^d			mouse plasma		rat plasma	
			rCB1	mCB2	hCB2	t _{1/2} (min) ^d	t _{1/2} (min) ^d		
3g			0.7 ^b	0.2 ^b	0.5 ^c	ND	ND		
2a			0.3 ± 0.1 ^d	2.1 ± 1.1 ^d	1.7 ± 0.4 ^d	12.4 ^d	120 ^d		
3a			0.6 ± 0.2	1.5 ± 0.5	0.8 ± 0.3	5.0	39.1		
4a			>10,000	>10,000	ND	ND	ND		
3b			2.4 ± 0.3	0.1 ± 0.05	3.1 ± 0.5	3.1	39.2		
4b			>10,000	>10,000	ND	ND	ND		
3c			0.1 ± 0.05	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1	2.7	10.2		

Figure 4. Action in vitro et chez l'animal d'autres dérivés hexa- ou tetra-hydrobenzochromène²¹

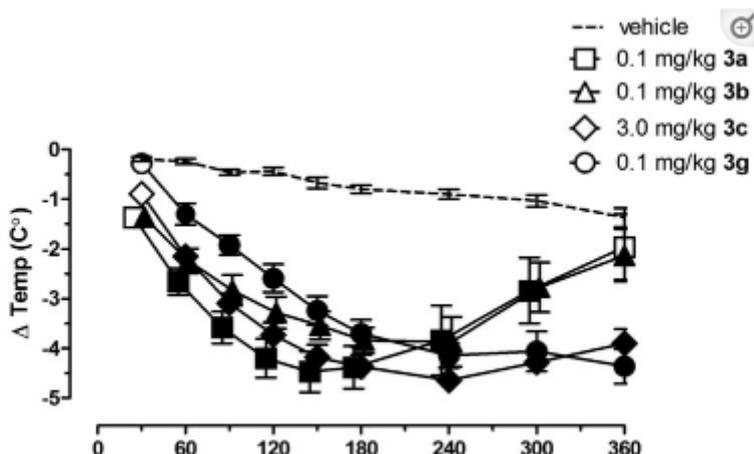
Certains de ceux-ci ont montré une efficacité cellulaire (inhibition de l'accumulation de l'AMPC) :

CB1/CB2 Functional Potencies (EC₅₀) of Selected C9- and C11-Hydroxy-Substituted Cannabinoid Analogues

compd	EC ₅₀ , nM, ^d E _(max) (%) ^d classification	
	rCB1	hCB2
3a	4.6 (1.3-7.9), 89% agonist	5.7 (2.2-9.2), 83% agonist
3b	2.5 (1.6-3.4), 87% agonist	0.3 (0.2-0.4), 82% agonist
3c	8.6 (5.4-11.8), 85% agonist	9.0 (4.9-13.1), 85% agonist

Figure 4a. Activité cellulaire CB1/CB2 médiée de certains dérivés hexa- ou tetra-hydrobenzochromène.²¹

Ou encore des effets chez l'Animal, comme par exemple, l'induction d'une hypothermie :



Hypothermic effects of select doses of 3a, 3b, 11-OH- Δ^8 -THC-DMH (3g), and 3c at different times after injection. The doses selected were the lowest doses that decreased temperature by ≥ 4 °C in female Sprague-Dawley rats ($n = 6$). The dotted line represents temperature changes after vehicle injection. Abscissa: time (in min) after injection. Ordinate: change in body temperature. Filled symbols indicate effects that are significantly different from vehicle.

Figure 4b. Exemple de réponse physiologique (hypothermie) induite chez l'animal par certains hexa- ou tetra- hydrobenzochromène.²¹

Les dérivés substitués du tetrahydrobenzochromène peuvent donc être potentiellement nombreux. De manière remarquable, même si certains d'entre eux ne sont pas à proprement parler psychoactifs, leur modalité d'usage peuvent conduire à la formation de composés actifs ; ainsi certains dérivés carboxylés peuvent se décarboxyler à chaud et ainsi libérer la molécule « parente ». C'est le cas pour le THCa-A (correspond à du THC carboxylé en position 2 du noyau) qui libère, à 90°C, du THC (ce n'est pas le cas pour son isomère, le THCa-B, substitut carboxylé en position 4, qui semble plus stable en raison de la forme tautomérique intermédiaire qu'il peut former)²². D'autres dérivés acide carboxylique de phytocannabinoïdes sont présentés dans la publication de Hanus et al. ainsi commentée²³

Des dérivés du HHC portant un substitut adamantyl en C3 ont montré un effet CB1 parfois de type agoniste complet.²⁴

Certains de ces dérivés du noyau hexahydrobenzo[c]chromène, C3 substitués par une fonction adamantyle, comme le AM-4054, présente même un effet de généralisation pour le THC.²⁵

Au total, ces données de la littérature mettent en évidence que de nombreux dérivés du noyau benzo[c] chromène (anciennement dibenzopyrane), substitués de différentes chaînes latérales en C3, portant une fonction méthyle, cétone, ou hydroxy, eux même substitués ou non en C9, se révèlent être de potentiels agonistes des récepteurs centraux aux cannabinoïdes CB1 (et/ ou périphériques CB2), et posséder un effet de généralisation au THC.

2.3 Nouveaux dérivés synthétiques du cannabidiol (H4-CBD et affiliés)

Ce sont Gaoni et Mechoulam, qui, en 1968, ont synthétisé pour la première fois des dérivés hydrogénés du CBD : H2-CBD et H4-CBD ²⁶.

Depuis, d'autres dérivés du CBD, comme l'analogue diméthylheptyl, le CBD-DMH, ont montré leur affinité pour les récepteurs CB1 avec une affinité significative, avec des valeurs nanomolaires ^{27, 28, 29}

C'est en travaillant sur l'activité antiinflammatoire de dérivés synthétiques du cannabidiol que Ben-shabat S. et al, pour la première fois, synthétisent des dérivés hydrogénés du CBD-DMH. A cette occasion, ils mettent en évidence pour la première fois l'affinité aux récepteurs CB1 de certains de ces dérivés ³⁰

Les recherches autour des dérivés du cannabidiol produisent encore régulièrement de nouvelles données, avec, par exemple, le HU465 = 8,9-Dihydro-7-hydroxy-CBD ou 7OH- H2 CBD montrant une affinité aux RCB1 de l'ordre de celle du THC (environ 77 nM) ³¹

Au total, sans pouvoir être exhaustif, de nombreux dérivés synthétiques, hydrogénés, ou non présentent une affinité *in vitro* aux RCB1 centraux similaire ou nettement supérieure à celle du delta9-THC :

(+)- 7 OH DMH CBD (ki =2,5 nM)
 (+)- 7 OH CBD (5 nM)
 (+)- 7 COOH DMH CBD (6 nM)
 (+)- 7 COOH CBD (13 nM)
 H4 DMH CBD (17 nM)
 (+)- DMH CBD (17 nM)
 8,9-Dihydro-7-hydroxy-CBD = H2 7 OH CBD = HU465 (76 nM)
 H2 DMH CBD (124 nM)
 H4 CBD (145 nM)

Pour autant, selon Fride et coll (2005), l'activité centrale, basée sur l'exploration de la tétrade cannabique, **n'est démontrée chez l'animal que pour le (+)- 7-OH CBD DMH** ³².

Les dérivés Hydrogénés H4 ou H2 n'ont pas été explorés dans cette étude.

Compound	CB ₁ /CB ₂ receptor binding (K _i , μM)	Horizontal movements (% MPE) ^b	Vertical movements (% MPE) ^b	Catalepsy (freezing of movement) (% MPE) ^b	Analgesia (hot plate) (% MPE) ^b	Hypothermia (Δbody temperature) (°C) ^b	Inhibition of intestinal motility (% MPE) ^b
Δ ⁹ -THC	0.046/0.320	44*	12*	44*	97*	-2.1*	100*
(-)-CBD	> 10/> 10 ^a	114	103	03	0	0.3	0
(-)-CBD-DMH	> 10/1.8 ^a	110	112	02	0	-0.3	86*
(-)-7-OH-CBD	> 10/> 10	nd	nd	nd	nd	nd	nd
(-)-7-OH-CBD-DMH	4.4/0.67 ^a	78	60*	18	0	-0.6	100*
(-)-7-COOH-CBD	> 10/> 10 ^a	106	25	29	0	-1.1	15
(-)-7-COOH-CBD-DMH	1.9/5.0	87	68*	07	0	-0.7	78*
(+)-CBD	0.84/0.20 ^a	108	103	05	13	0.5	13
(+)-CBD-DMH	0.017/0.211 ^a	82	61	16	10	-0.3	100*
(+)-7-OH-CBD	0.0053/0.101	107	81	0	77	0.3	89*
(+)-7-OH-CBD-DMH	0.0025/0.044 ^a	01*	0*	95*	100*	-5.2*	100*
(+)-7-COOH-CBD	0.0132/0.322	80	71	06	nd	-0.6	100*
+7-COOH-CBD-DMH	0.0058/0.156	102	100	0	09	0.2	100*

Figure5 : Effets centraux et périphériques du delta 9 THC et du CBD et dérivés ²⁵

2.4 Métabolisme et détection :

Très peu de données sont disponibles.

Dans une communication brève datant de 1991, Harvey et Brown mettent en évidence une action des microsomes hépatiques de la souris, du rat, du hamster, du lapin ou du cochon d'Inde, incubés *in vitro* avec le HHC. Il en ressort qu'une hydroxylation est possible à différents endroits de la molécule de HHC, sur le cycle, dont le 11-OH-THC, mais aussi sur la chaîne latérale en C3. ³³

Cependant cette étude ne portait que sur le métabolisme par hydroxylation et la question de la formation ou pas d'un composé acide de l'hexahydrocannabinol ou HHC-COOH (=11-nor-9-COOH-HHC), sorte d'homologue du THC-COOH (11-nor-9-COOH-THC) reste ouverte et importante puisque les tests immunochimiques urinaires se basent sur la détection de ce métabolite, présent en bien plus grande quantité dans les urines que les formes inchangées.

Pourtant, dans une étude antérieure datant de 1977, Harvey et coll. a mis en évidence ce même composé 11-nor-9-COOH-HHC, après traitement de souris avec du delta-8 ou du delta-9 THC sans que ce composé n'ait été relié au HHC dans leurs travaux ³⁴.

De plus, la très grande parenté structurale entre le HHC et le THC laisse à penser à une positivité croisée des tests rapides entre ces deux molécules, avec toutefois la prudence qui doit être portée concernant le manque de données disponibles quant à l'étude des voies métaboliques humaines à ce jour et qui ne permet donc pas de conclure sur le seuil de positivité en HHC de ces tests, le cas échéant.

En conclusion sur les dérivés benzo[c]chromène :

Plusieurs substances (HHC, THCP...) de cette famille peuvent se comporter comme le delta 9 ou le delta 8 THC. De nombreux composés dérivés en position 1 (esters), en position 3 (chaîne latérale), et/ou en position 9 (fonction cétone, fonction hydroxy, fonction méthyle) et/ou encore en position 11 (hydroxylation du méthyl porté en C9) montrent une activité cannabino-mimétique chez l'Animal.

C. Toxicologie y compris les réactions défavorables chez l'Homme

Ces dernières années, des effets non recherchés sont mis en évidence, sur les forums Internet mais aussi dans la littérature ^{9, 35, 36 37} Il s'agit essentiellement d'effets :

- **Neurologiques et neuromusculaires** : essentiellement agitation, somnolence, vertiges, paresthésies, ralentissement psychomoteur. A noter des cas de convulsions et pertes de connaissance.
Quelques cas de rhabdomyolyse
Dépression respiratoire
- **Cardiovasculaires** : Tachycardie/palpitation, hypertension, plus rarement bradycardie, hypotension.
Quelques cas rapportés de douleurs dans la poitrine /Infarctus du Myocarde (avec élévation de la troponine et sus décalage ST) ^{38,39}.
- **Psychiatriques** : Troubles psychotiques, paranoïa, confusion, anxiété, amnésie, parfois insomnie, humeur dépressive, un lien avec la survenue de schizophrénie est discuté dans la littérature.
On constate aussi : agitation, irritabilité, agressivité, Idées suicidaires/ auto-agression
Des cas de tolérance /dépendance/ signes de sevrage sont décrits.

Parmi les autres effets signalés, ils peuvent être regroupés en effets :

- **Néphrologiques**
Insuffisance rénale aiguë (16 cas US rapportés avec XLR 11 = 5 fluoro- UR 144), élévation de la créatinine
- **Pulmonaires**
Infiltration pulmonaire diffuse, atteintes centrolobulaires diffuses. Le risque de pneumothorax est récemment évoqué ⁴⁰, sachant que des co-facteurs de risque existent (consommation de tabac, cannabis, vape)
- **Gastrointestinaux** :
Nausées/vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, xérostomie, soif
A noter: quelques cas de syndrome d'hyperémèse cannabique
- **Oculaires** (traduisant une action centrale)
Mydriase, hyperémie conjonctivale peu rapportée, 1 cas de myosis
- **Metaboliques** :

hyperglycémies, hypokaliémies, leucocytoses

Concernant les décès, parmi les séries de cas publiées ces trois dernières années, une revue de la littérature récente fait état de 55 décès répertoriés en Australie entre 2000 et 2017, incluant essentiellement des hommes (91%), dont les causes de décès ont été mis en lien possible avec un problème cardiovasculaire dans 9% des cas. Dans près de 62% des cas, il s'agissait de CS parmi les plus récemment utilisés parmi les usages, à savoir les dérivés de l'indazole carboxamide, comme le AB-CHMINACA ⁴¹

Par ailleurs, des données in vitro sont disponibles concernant la :

- Cytotoxicité / genotoxicité : des données avancent une possible cytotoxicité In vitro (cellules NG 108-15) et une génotoxicité CP 47,497 C8, dérivés aminoalkyl indoles et aminoalkyl indazoles^{42,43}
- Teratogénéicité : une étude met en évidence des anomalies oculaires, craniofaciales, et cérébrales chez les fœtus de souris traitées par du CP-55, 940 à des doses de 0,0625 à 2 mg/kg en IP⁴⁴.
- Grossesse : une autre étude chez la souris⁴⁵ suggère un rôle majeur du système endocannabinoïde dans le déroulement de la grossesse, depuis la préimplantation, le développement placentaire et embryonnaire, ainsi que la parturition.

Au 30/09/2023, nous n'avons pas retrouvé de données spécifiques publiées dans la littérature internationale, au travers de « case reports », sur les effets délétères en lien avec la consommation de HHC, HHCO ou HHCP.

Note relative aux risques liés à la vape de certains dérivés :

Dans son rapport, l'EMCDDA attire l'attention sur le fait que le HHC et dérivés peuvent être consommés sous forme de vape, dont les dérivés de type « acétate » (HHC acétate ou HHC-O par exemple, que l'on trouve déjà disponible en vente en ligne, mais ce serait aussi le cas pour les dérivés THC acétate ou THC-O). Or l'émergence des atteintes pulmonaires aux USA (EVALI ou atteinte pulmonaire aigue (ALI) associées à l'usage des e-cigarettes et au vapotage) en 2019 a été mise en lien avec des esters acétate de tocopherol (vit. E), diluant ajouté dans le e-liquide à la nicotine, THC ou aux cannabinoïdes de synthèse mais le mécanisme physiopathologique de ces atteintes pulmonaires n'a pas été totalement élucidé. La formation de kétènes (« ketenes » ou RR'-C=C=O) lors de la vaporisation de cet acétate de vitamine E pourrait expliquer ces cas d'EVALI observés en 2019.

Une attention est portée dans ce rapport sur le fait que les dérivés acétylés de cannabinoïdes dont le HHC-O sont susceptibles lorsqu'ils sont chauffés de former également des kétènes suspectés comme responsables d'atteintes pulmonaires graves.¹²

Munger et coll. ont démontré la formation de ces composés kétènes en 2022 à partir de delta8 THC acetate dans le e-liquide vapoté.⁴⁶**Ce risque de toxicité pulmonaire avec les dérivés de type HHC acétate vapotés reste théorique à ce stade et nécessite d'être surveillé de près.**

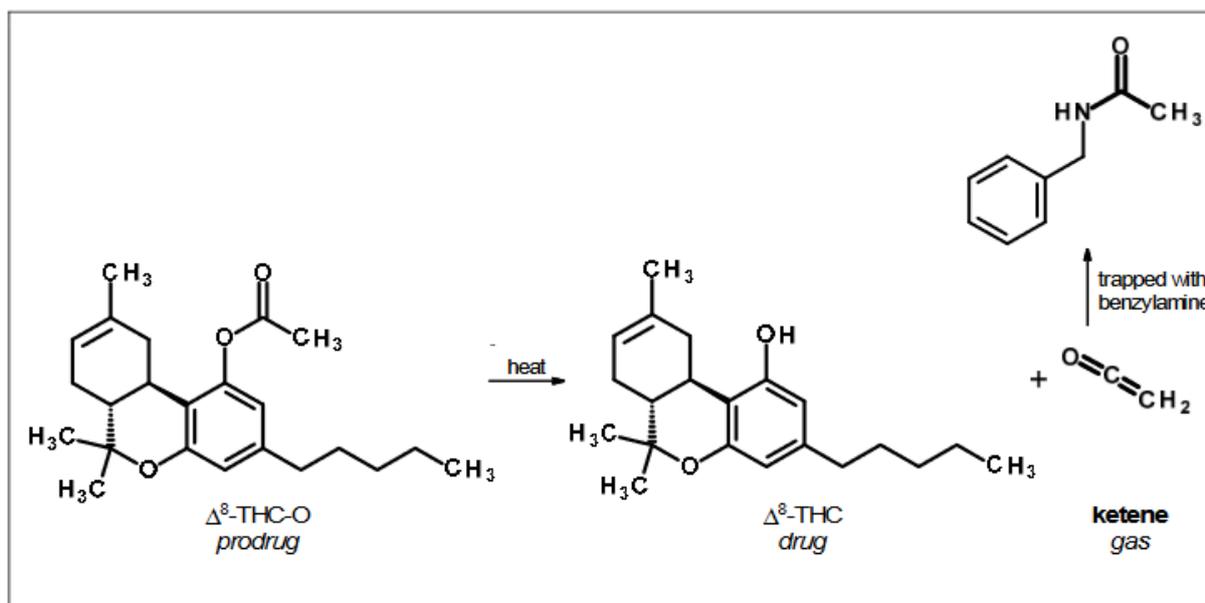


Figure 6. Formation de kétène à partir de delta 8 THC acétate.⁴⁶

III. Contexte/Objectifs/Périmètres

Ces dernières années, plusieurs nouvelles situations en France, impliquant des cannabinoïdes de synthèse ont émergé : usage vapoté (« PTC »), présence dans des têtes de cannabis adultérées, phénomène de la « CHIMIQUE » en territoire ultramarin, ont incité les autorités à demander une mise à jour de l'expertise sur ces substances.

L'analyse des données était en cours, quand des usages de dérivés cannabinoïdes dits d'hémisynthèse sont apparus dans les données d'addictovigilance dont certains signaux marquants et répondant à un critère de gravité en lien avec une prise en charge hospitalière.

Dans ce contexte de phénomène émergent sur le territoire national, un état des lieux des données du réseau d'addictovigilance a été remis le 31 mai 2023 avec un premier rapport intermédiaire sur ces seules substances ce qui a conduit rapidement les autorités à inscrire le HHC, HHC-O et HHCP sur la liste des stupéfiants.

Il a été demandé au centre rapporteur ensuite de suivre l'évolution de ces cannabinoïdes de synthèse, dérivés de phytocannabinoïdes et d'inclure ces données au rapport global sur les cannabinoïdes de synthèse, dont la date de remise a été repoussée à fin septembre 2023.

IV. Méthodes

- Méthodologie de recherche des NotS, DivAS via la Base nationale et via le réseau d'addictovigilance

Les NOTS concernant les CS « historiques » antérieures à la date de création de la base nationale (avril 2021) ont été demandées aux centres. Les NOTS présentes dans la base nationale au 30 septembre 2022 ont été extraites

Les NotS concernant les dérivés de type HHC ont été extraits depuis la base nationale d'addictovigilance en utilisant les terminologies de produit codé contenant les termes « HHC » et « hexahydrocan » sans limite de début de période (NB la saisie dans la Base nationale des cas

d'addictovigilance avec des substances non médicamenteuses n'est possible que depuis avril 2021) avec une mise à jour au 31/08/2023.

Les DIVAS non saisis en base nationale d'addictovigilance ont été demandés aux centres le 11/05/2023. Ne sont inclus à ce rapport que les DIVAS reçus par le rapporteur le 31 mai 2023.

- Méthodologie de recherche des outils annuels via le réseau d'addictovigilance

Une demande a été formulée le même jour concernant les éventuelles données OPPIDUM sans limite de dates.

- Méthodologie des données de la littérature

Une recherche bibliographique en vue de compléter les données bibliographiques pertinentes et non citées dans le rapport de l'EMCDDA a été effectuée via les moteurs de recherche Google scholar, Pubmed et Embase.

V. Résultats

A. Données issues du réseau d'addictovigilance

1. Notifications spontanées (NotS) et Divers Autres Signaux (DivAS)

1.1 Cannabinoïdes de synthèse « historiques »

DIVAS : La plupart des DIVAS ont été reclassées dans les NOTS car un patient avec sexe / âge/ classe d'âge et une consommation identifiée était notée.

Les autres DIVAS viennent confirmer les signaux présents in fine sous forme de NOTS dans ce rapport, exemple :

En 2019, présence d'ADB FUBINACA dans des plantes à fumer à Nantes

En 2021, Lycéens consommant du PTC en dehors du territoire Normand, berceau du phénomène : Lille et région de Saumur (signalé par Nantes)

NOTS :

Sur la période [2015-sept 2022], 546 NOTS ont été analysées, en provenance du réseau national des centres d'addictovigilance.

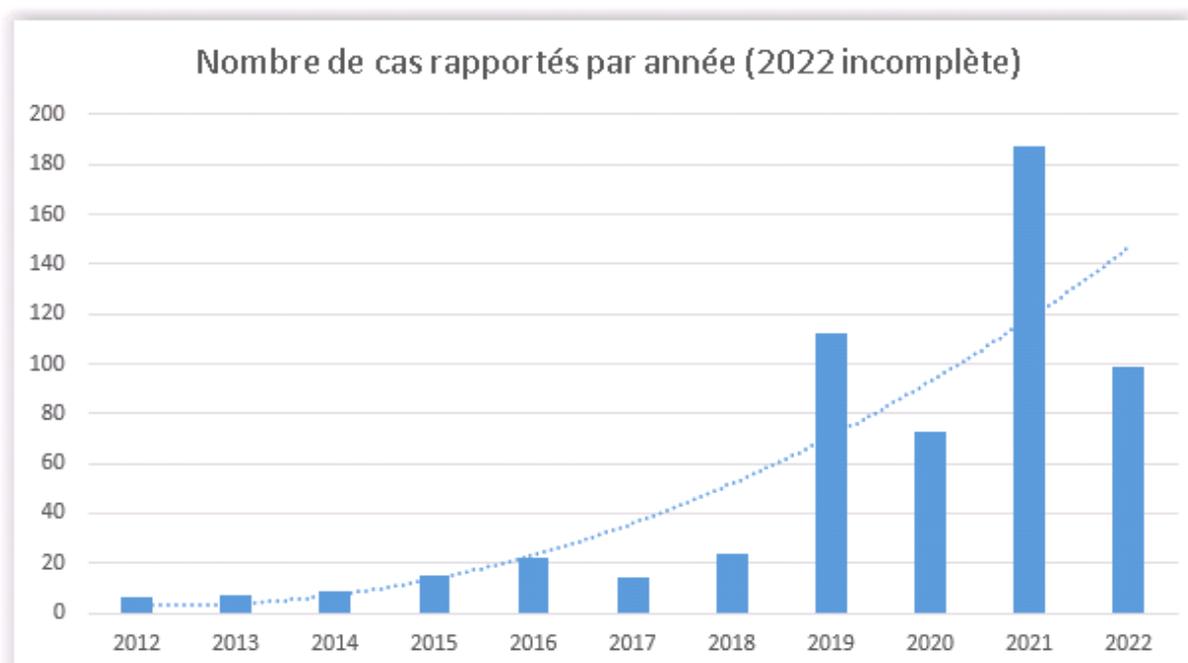


Figure 7 : Evolution du nombre de NOTS « Cannabinoïdes de synthèse » depuis 2012

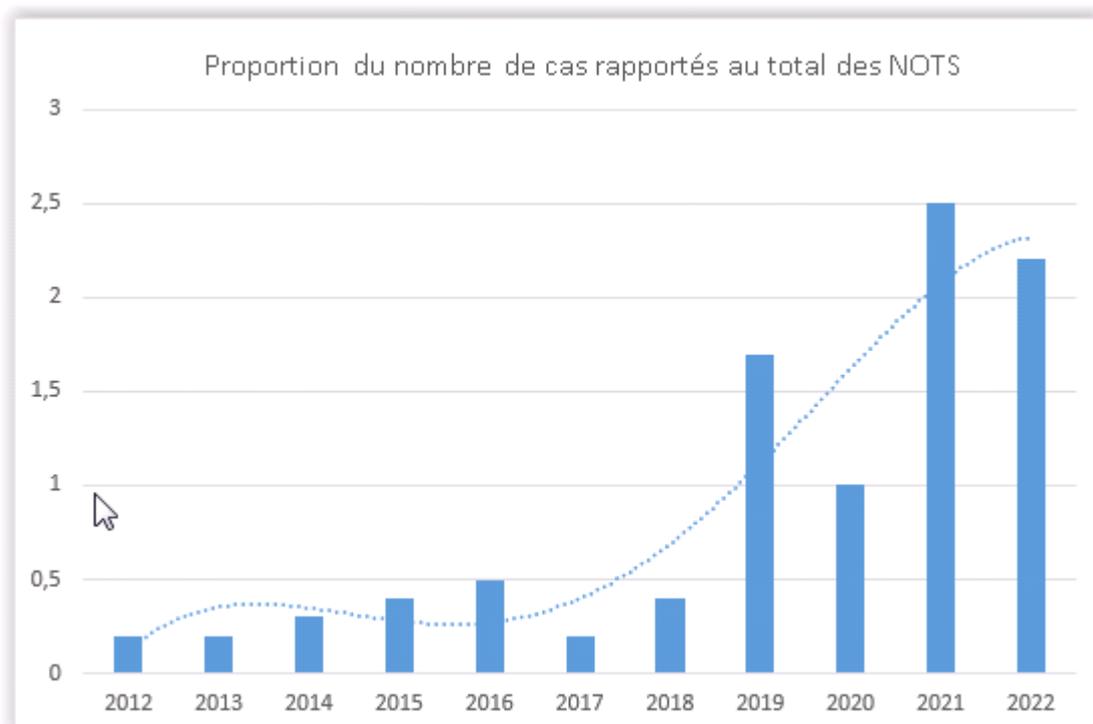


Figure 8 : Evolution de la proportion de NOTS « Cannabinoïdes de synthèse » depuis 2012, rapportée au nombre total annuel des NOTS du réseau (%)- (donnée 2022 basée sur les 9 premiers mois)

L'évolution du nombre de cas rapportés est en augmentation depuis 2018 avec une tendance à l'accélération à partir de 2019.

La proportion de cas incluant un CS est passée de moins de 0,5% sur les années 2012 à 2018, à 2-2,5% pour les années 2021 à 2022. Une forte augmentation de cette proportion est notée en 2021. Une explication probable réside dans l'étude des cas explicitement liés au vapotage de CSA. A Noter une baisse du nombre de cas tant en proportion qu'en valeur absolue, durant l'année 2020 (figure 6). La fermeture des établissements scolaires durant l'année COVID a en effet entraîné une baisse du signal par les professionnels de l'encadrement scolaire qui remontaient régulièrement des cas, en particulier au centre d' addictovigilance de Caen.

Part des données relatives au contexte d'usage de CS par vapotage :

Dans le rapport d'addictovigilance concernant les données relatives au vapotage, (dernière MAJ en juin 2023) , l'usage des CS était très majoritaire.

Dans le présent rapport, nous avons recherché quelle part prenaient les données d'usage par vapotage dans l'ensemble des cas d'usage de CS rapportés par le réseau d'addictovigilance.

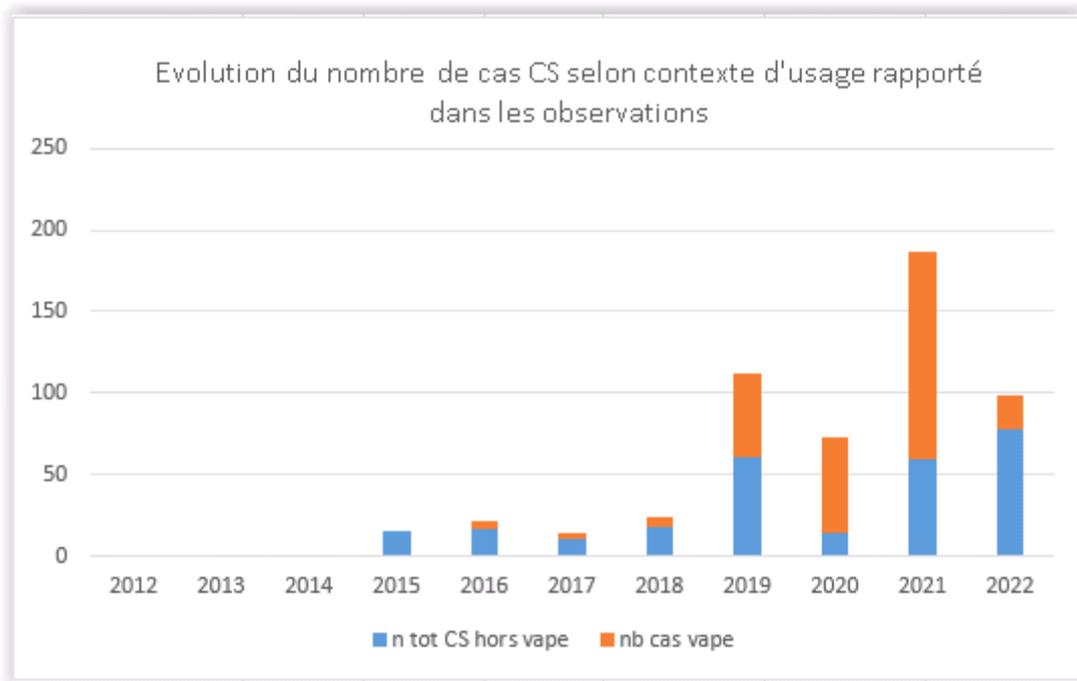


Figure 9 : Evolution de 2012 à 2022 du nombre de cas d'usage de CS par vapotage ou en dehors de ce mode d'usage

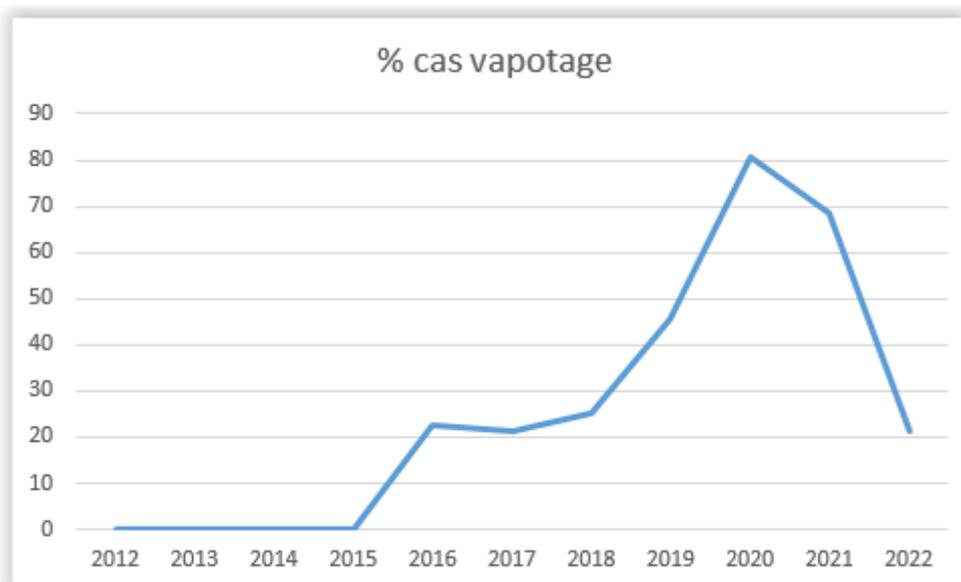


Figure 9 bis : Evolution de la proportion de cas d'usage de cannabinoïdes de synthèse par vapotage sur le nombre total de cas d'usage de cannabinoïdes de synthèse rapportés.

L'identification du phénomène de vapotage de CS en France, selon les données d'addictovigilance semble dater de 2016. La proportion d'usage de CS par vapotage s'est nettement accrue entre 2019 et 2021. Ceci s'explique probablement par une identification particulière qui a été faite dans la région Normandie et Bretagne, dans le contexte d'un travail original de diffusion d'informations en partenariat avec l'ARS Normandie et le rectorat dans le contexte de l'apparition des premiers cas d'usage de CS par vapotage dans les lycées du secteur (usage de « PTC »). Ainsi, en 2020 et 2021, environ $\frac{3}{4}$ des cas d'usage de CS rapportés par le réseau étaient liés au vapotage. En 2022 (année incomplète d'étude), cette proportion d'usage semble revenir aux taux observés avant 2019, entre 20 et 25%. Probablement que cette diminution peut s'expliquer par :

- une alerte régionale (Normandie-Bretagne) qui date de plus de 3 ans, sans réactivation depuis
- un phénomène d'usure des professionnels déclarant ces cas (en particulier des professionnels de l'enseignement), pour lesquels la pertinence du signalement d'un phénomène connu n'est pas évidente.

Ainsi, l'impact de mesures d'informations, incitant la remontée des signaux est certain et démontré ici, et ceci révèle également une sous notification chronique et importante des phénomènes observés, a fortiori s'ils semblent avoir peu de conséquences cliniques de prime abord.

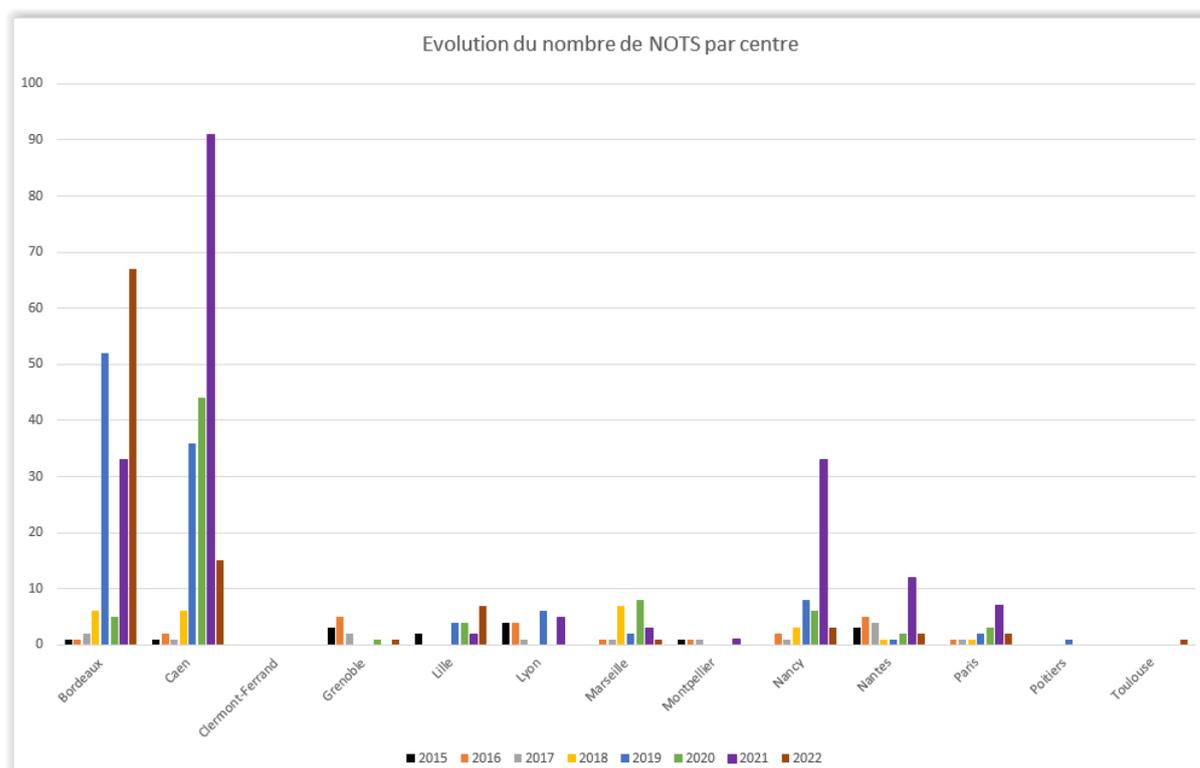


Figure 10 : Evolution de la répartition du nombre de NOTS « cannabinoïdes de synthèse » par centre d'addictovigilance

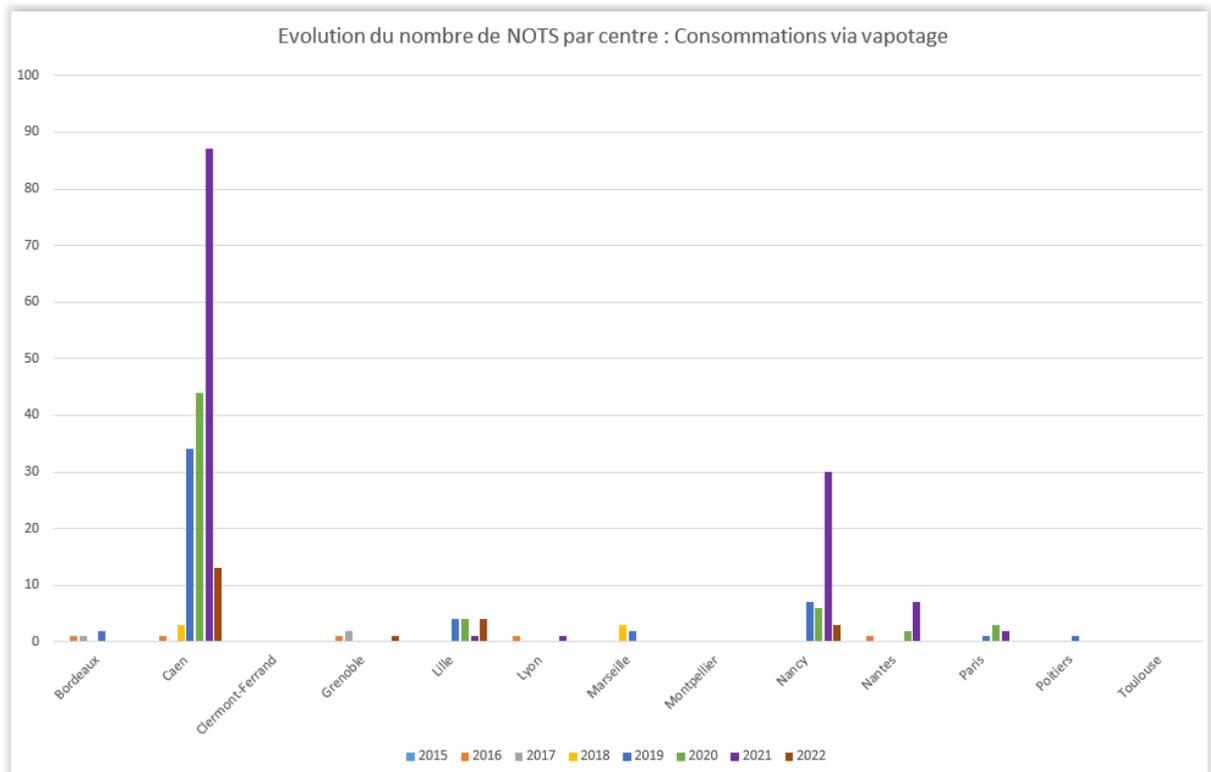


Figure 10-bis : Evolution de la répartition du nombre de NOTS « cannabinoïdes de synthèse » dans un contexte de vapotage, par centre d'addictovigilance

L'étude de l'évolution du nombre de cas par centre met en évidence une augmentation depuis 2018/2019 qui touche toutes les régions, mais beaucoup plus celles du Nord et surtout de l'ouest de la France. A noter que la moitié des cas rapportés par le Centre de Bordeaux sont des cas en provenance des territoires ultra-marins, et concernent essentiellement des consommations de « chimique » (environ 80 cas /160).

Ces données particulières du centre de Bordeaux mises à part, la plupart des centres rapportant des cas d'usage de cannabinoïdes de synthèse ont rapporté majoritairement des cas en 2021, et ce, en bien plus grand nombre qu'en 2022 (données acquises jusqu'au 30 septembre). La figure 7bis démontre que les cas rapportés d'usage de CS en 2021 étaient quasi tous liés à une consommation par vapotage. La nette diminution du signal d'usage par vapotage en 2022 est observée dans tous les principaux centres rapporteurs. La médiatisation du phénomène « PTC » dans la presse écrite et audiovisuelle, régionale comme nationale, en 2019/2020 a probablement pu concourir à une meilleure identification par les professionnels du phénomène de vapotage de substances (dont essentiellement des CS) et donc à mieux qualifier ces signaux dans les données d'addictovigilance. Une diminution de la caractérisation du vapotage en 2022 est observée en parallèle d'une médiatisation du phénomène qui n'a pas perduré en 2021/2022.

Analyse populationnelle

1) – Sex-ratio

Le sexe est renseigné dans 545 cas (99,8%).

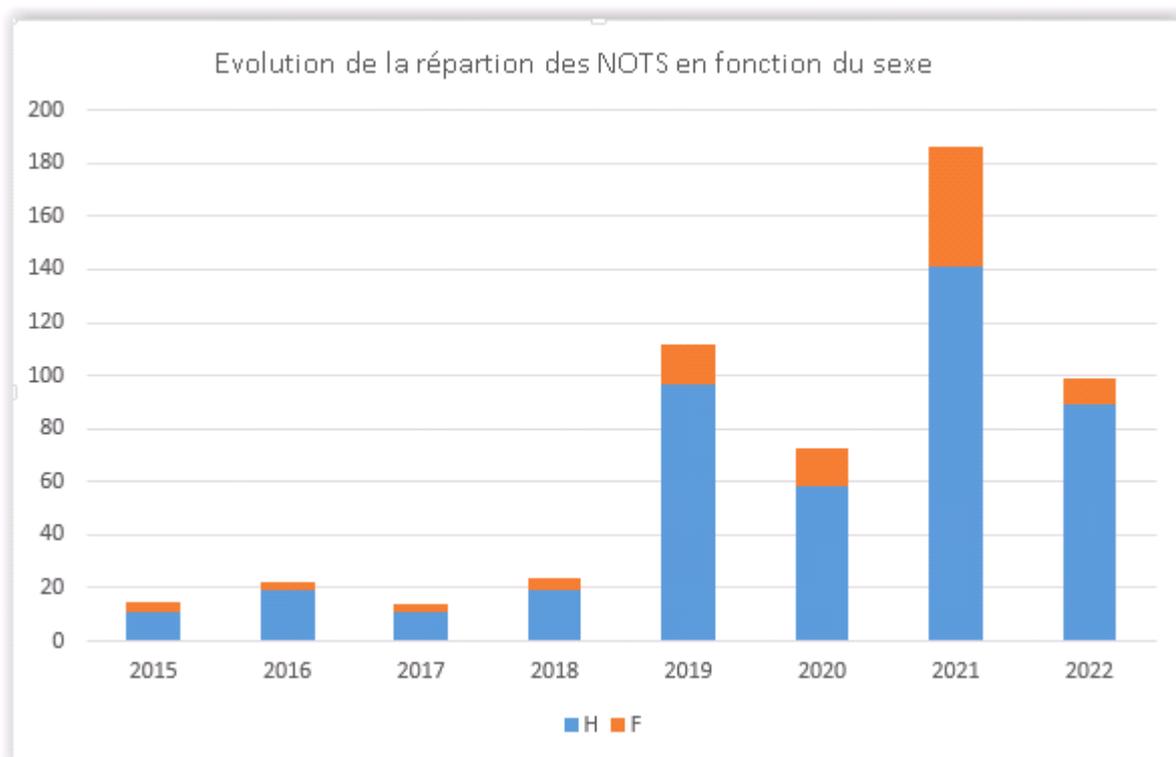


Figure 11 : Evolution de la répartition du nombre de NOTS en fonction du sexe.

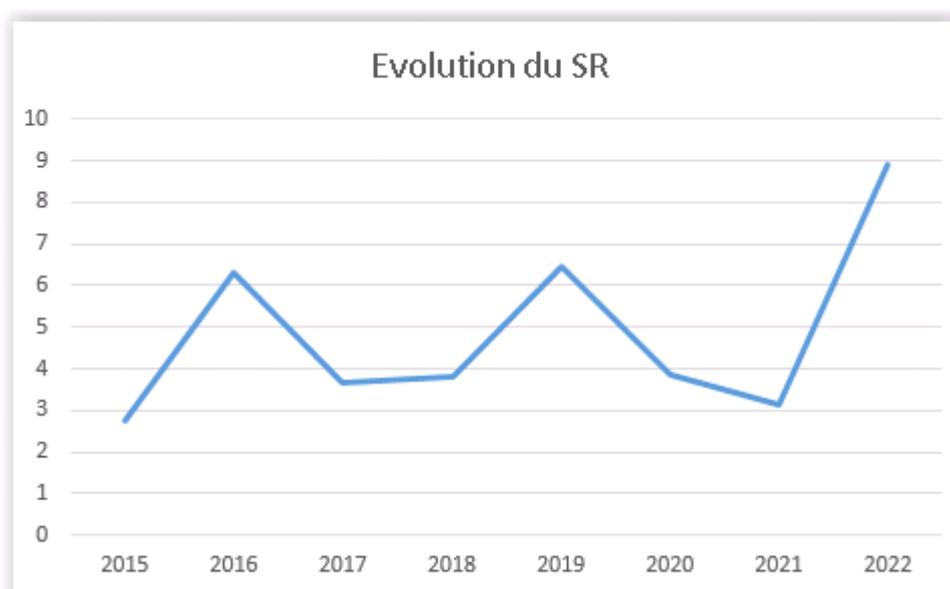


Figure 12 : Evolution du Sex-Ratio

Le Sex Ratio (H/F) sur l'ensemble des 545 dossiers renseignés est de 4,45. L'évolution est difficile à interpréter vu la forte disproportion des données avec une très forte surreprésentation de la classe masculine. Sur la seule période 2022 (au 30/09/2022), le SR est de 8.9, bien plus élevé que la moyenne sur l'ensemble des données, il n'y a pas d'explication particulière si ce n'est la variabilité de cette donnée d'une année à l'autre. Le plus faible nombre de cas rapportés en 2022 relatifs au « vapotage » n'est en particulier pas à l'origine de cette augmentation du SR. En effet, sur l'ensemble des données de ce rapport, le SR est identique dans le groupe des consommateurs de CS par vapotage ou non (RR=1).

2) -Age :

L'âge est renseigné dans 528 NOTS soit 96,7 % des cas.

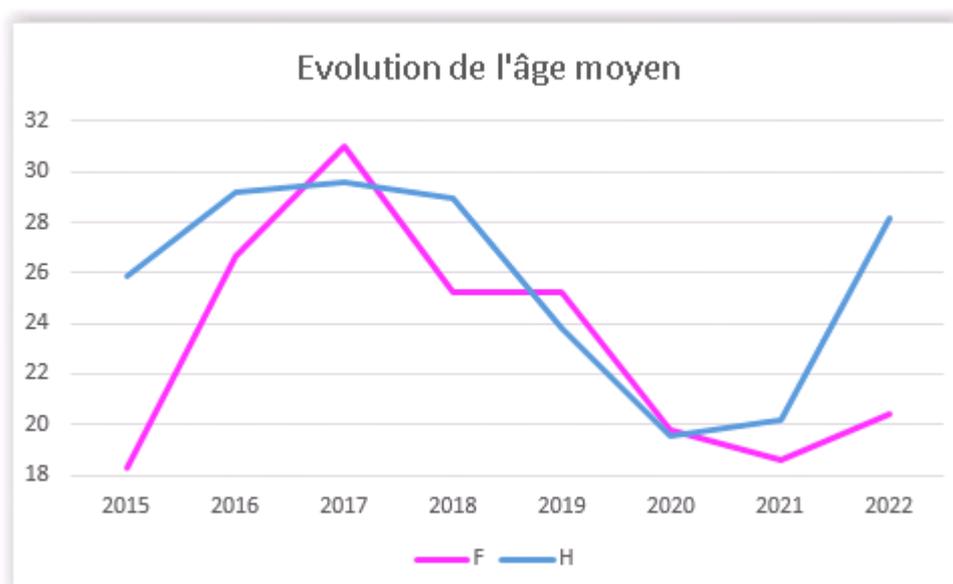


Figure 13 Evolution de la moyenne d'âge de 2015 à 2022, en fonction du sexe.

Sur la période considérée, l'âge moyen est de 23,1+/- 10,6 ans, 20,9 ans chez les femmes et 23,6 ans chez les hommes, et l'âge médian de 18 ans. Les extrêmes vont de [REDACTED] (3 cas d'exposition accidentelle/ « chimique » en territoire ultramarins)

La moyenne globale est singulièrement basse et cache une variabilité de ces données selon la période considérée. Les données de vapotage, rapportées essentiellement chez les adolescents font chuter l'âge moyen entre 2019 et 2021. Sur les données acquises en 2022, comportant moins de cas dans un contexte de vapotage, la moyenne d'âge masculine augmente de nouveau, cela est moins vrai chez les femmes, cette donnée sera à surveiller.

Répartition par classes d'âge :

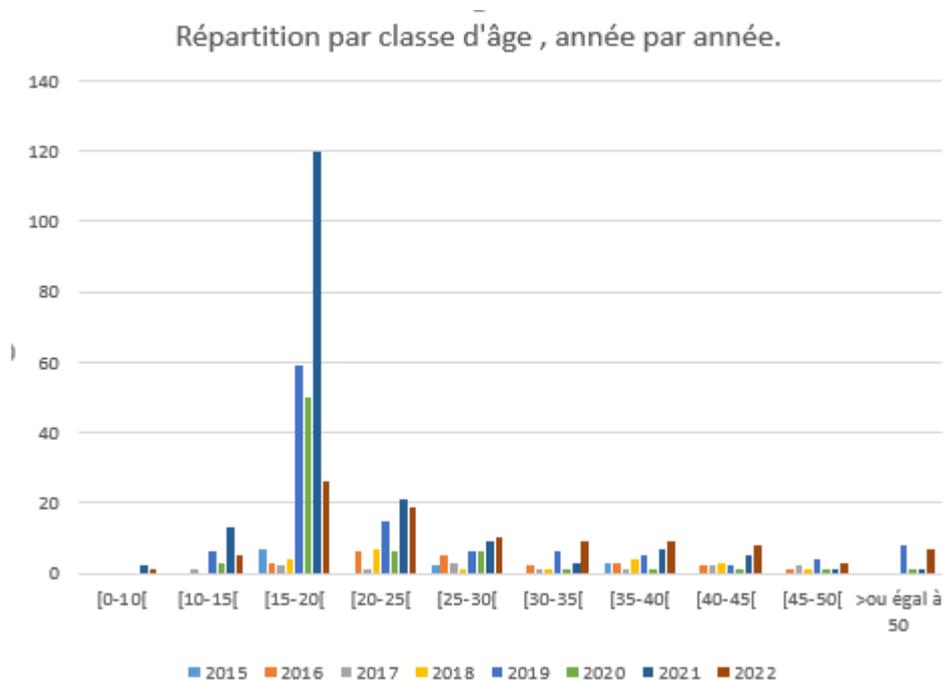


Figure 14 : Evolution de la répartition par classes d'âge de 2015 à 2022.

L'analyse par classes d'âge démontre que la nette augmentation du nombre de cas depuis 2019 est essentiellement liée à un usage chez les jeunes et jeunes adultes (classe des 15-20 ans et dans une moindre mesure des 20-25 ans).

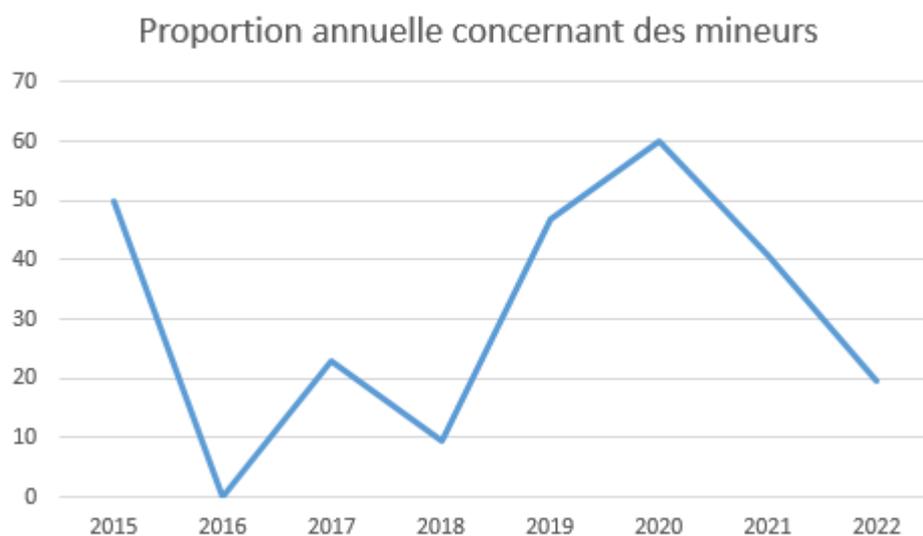


Figure 15 : Evolution de la part des mineurs dans les cas rapportés (n=198)

Les mineurs représentent globalement plus d'un tiers (37,5%, n= 198/528) des cas renseignés, avec une nette sur-représentation sur les années 2019 à 2021, devenant même majoritaire (60%) lors de l'année 2020. La vague de signalements de cas liés au vapotage de cannabinoïdes de synthèse par les jeunes sur cette période explique cette observation.

Ce biais conduit à se méfier aussi de la baisse apparente de la proportion de mineurs sur les données 2022, le vapotage de substances illicites devenant de nouveau très sous identifié, en particulier en Normandie, qui rapportait près de 70 % des cas, parce qu'aucun rappel de ce phénomène n'a été fait par l'ARS Normandie depuis 2019 auprès du rectorat et des établissements scolaires.

3) Voie d'administration

Seuls 191 cas sur 546 (35%) sont renseignés sur cet item.

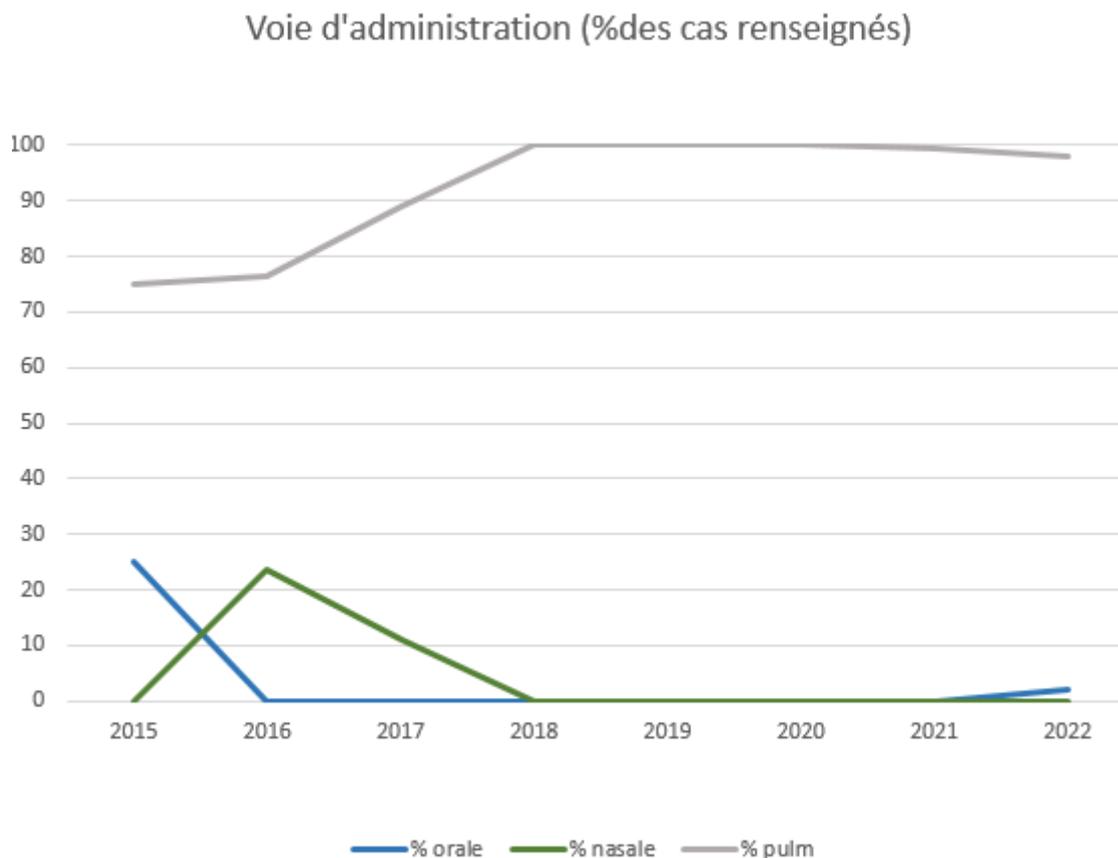


Figure 16 : Voies d'administration des CS « historiques »

Sur l'ensemble de la période, dans une écrasante majorité des cas, la voie d'administration principale est pulmonaire (98,6% des cas renseignés).

D'autres voies sont utilisées de manière très marginale. La voie orale et la voie nasale dans 1,4% des cas respectivement.

Ces deux derniers modes d'administration semblent avoir été davantage expérimentés au début du phénomène de consommation de cannabinoïdes de synthèse.

4) Fréquence d'usage

Peu de cas sont renseignés clairement sur cet item : 57/ 546 cas (10,4%) pour l'ensemble de la période [2015-2022]

Fréquence d'usage des cannabinoïdes de synthèse

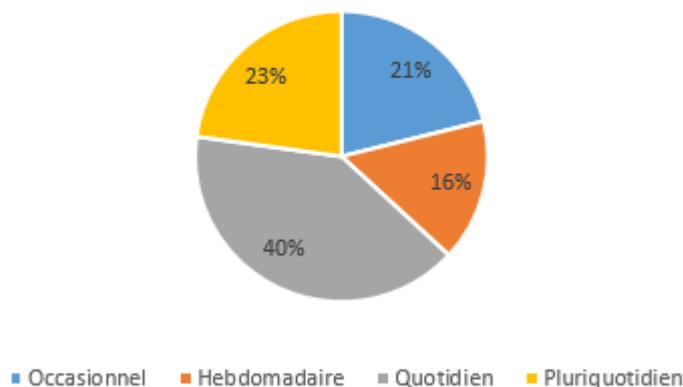


Figure 17 : Fréquence d'usage (pourcentage des cas renseignés)

Un élément marquant est que l'usage est quotidien dans 40% des cas renseignés., et pluriquotidien dans près d'un quart des cas (23%).

Un usage au moins hebdomadaire est ainsi rapporté dans près de 80% des cas.

Ceci est clairement à mettre en rapport avec le fait que le caractère addictogène des cannabinoïdes de synthèse est clairement renforcé par son mode de consommation essentiel (pulmonaire), voie clairement addictogène.

5) Quantités consommées

Les quantités consommées sont extrêmement rarement rapportées dans les cas (n=11//546) et surtout difficilement interprétables ;

Elles peuvent être exprimées en « millilitres » de e-liquide (de quantité variable de cannabinoïdes de nature variable et parfois non connue) ou en nombre de « joints » ou encore de « bouffées » avant l'évènement rapporté au centre d'addictovigilance

Dans les extrêmes, nous avons des cas rapportant plusieurs dizaines de joints par jour (ou plusieurs millilitres par jour de e-liquide, et a contrario, seules 2-3 bouffées peuvent entraîner des effets indésirables.

6) Consommations associées

Des produits associés, hors alcool et tabac, sont signalés dans 391 cas (71,6%)

Principaux produits associés aux consommations de CS (% des cas renseignés hors alcool et tabac)

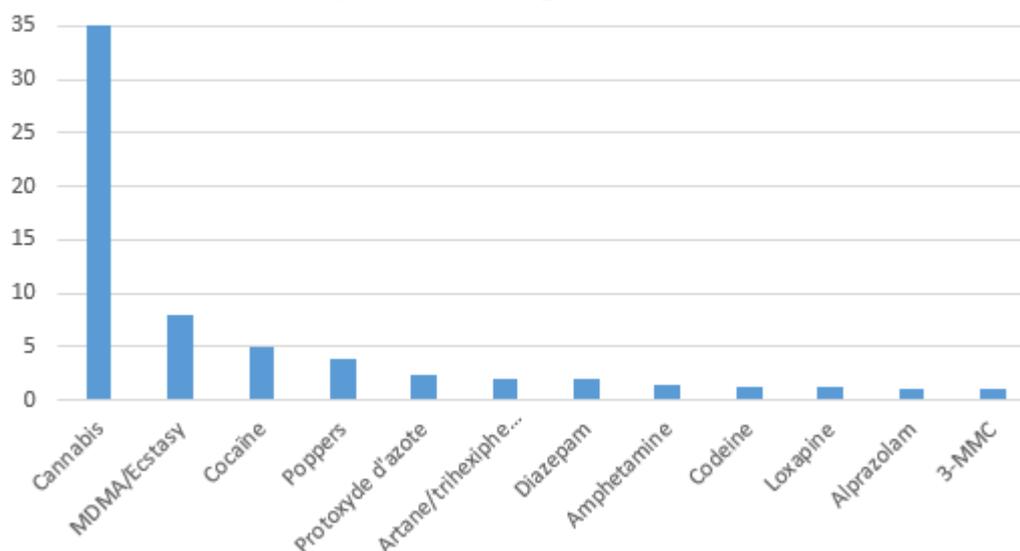


Figure 18 : Principaux produits associés à la consommation de cannabinoïdes de synthèse, hors alcool et tabac. (Produits cités dans au moins 1% des cas)

Sans grande surprise, le cannabis est le 1er produit co-consommé, rapporté dans au moins un tiers des cas (35%, n=139).

Ce sont ensuite surtout des stimulants qui sont les produits non cannabiques rapportés en association le plus fréquemment : MDMA/ecstasy (7,9%, n=31), et la cocaïne (4,9%, n=19).

Les substances volatiles et gaz viennent ensuite : Poppers (3,8%, n=15) et Protoxyde d'azote (2,3%, n=9). Pour ces deux substances, leur présence en bonne place dans ce palmarès est une signature peu équivoque de leur diffusion récemment croissante chez les usagers de substances en général : en effet, TOUS ces cas sont postérieurs à 2020 (sauf 1 datant de 2020)

Enfin, la présence [REDACTED] (2%, n=9) de façon associée est remarquable mais s'explique quasi exclusivement par les cas en provenance des territoires ultramarins rapportés par le centre d'addictovigilance de Bordeaux qui sont des cas de consommation de cannabinoïdes de synthèse signalés sous le terme de consommation de « Chimique ». Les consommations d [REDACTED] et de [REDACTED] sont en effet largement répandues, en particulier en association avec le cannabis (« zamal ») (cf expertise d'addictovigilance sur le [REDACTED] Caen rapporteur.)

7) Gravité dont hospitalisations de plus de 24h

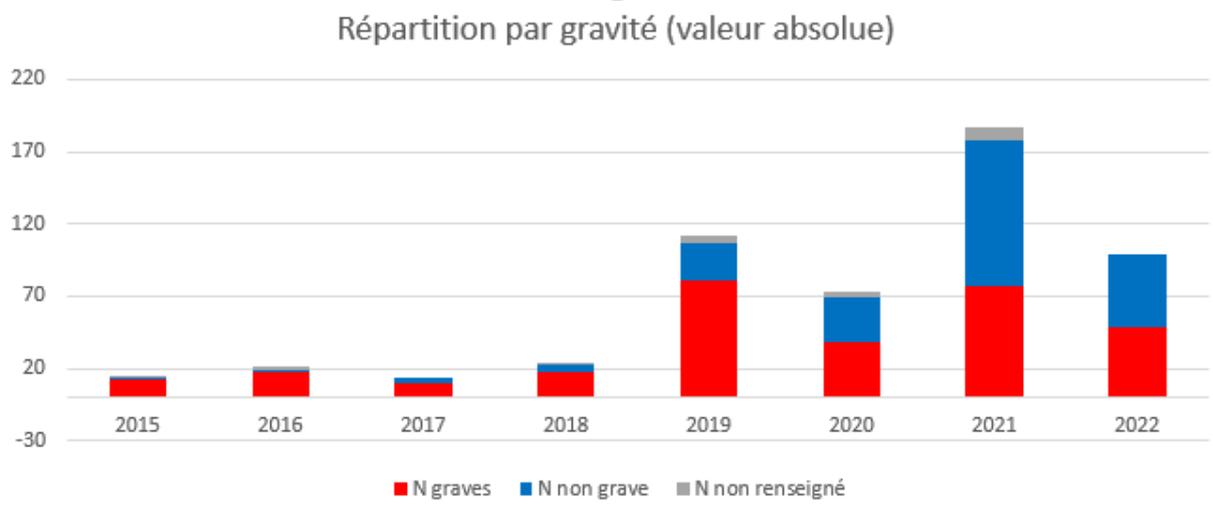


Figure 19: Répartition du nombre de cas selon la gravité

Les cas graves correspondent à une prise en charge hospitalière ou bien à une situation jugée grave par le notificateur et validée par le centre d'addictovigilance.

Comme décrit plus haut, le nombre total de cas rapportés au réseau d'addictovigilance a nettement augmenté à partir de 2019, le nombre de cas grave également de moins de 20 cas graves par an avant 2019 à environ 70 cas graves / an ces dernières années.

Sur la période considérée, l'étude de la proportion de cas graves sur le nombre total de cas a peu de sens, vu l'évolution du nombre de cas signalés au système d'addictovigilance depuis 2015, et, concernant les données les plus récentes, l'année « covid » qui a entraîné une baisse de signal en 2020 (fermeture des établissements scolaires).

8) Effets non recherchés

Lors des consommations, que ce soit à des fins euphorisantes, de recherche de désinhibition, d'un effet anxiolytique, voire d'une recherche de déréalisation (suivant ainsi les contextes d'usage du cannabis), la puissance d'action de ces composés entraîne assez facilement la survenue d'effets non désirés qui surprennent l'utilisateur.

Sur la période, 760 effets sont rapportés et sont répartis comme suit :

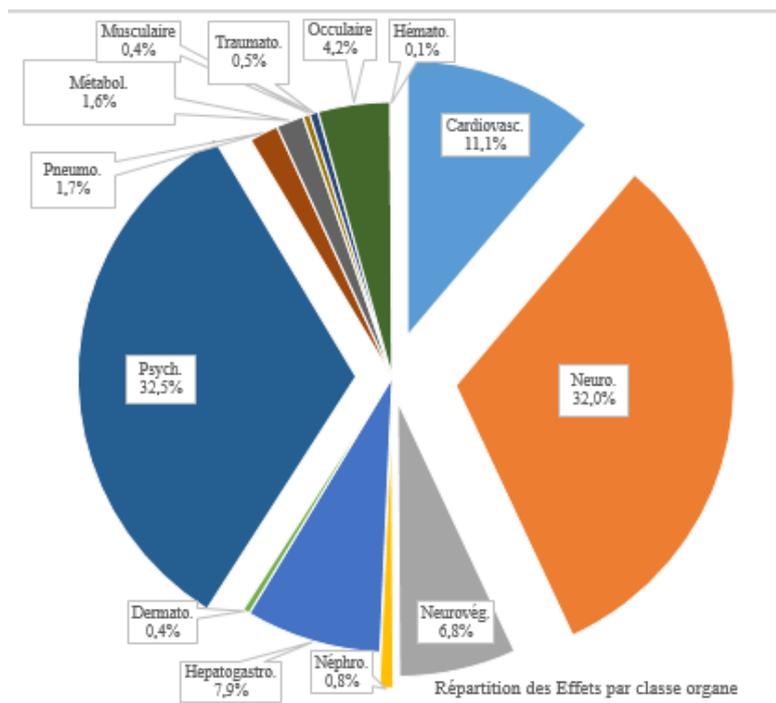


Figure 20 : répartition des effets par « classe organe »

Effets psychiatriques : n=247 (32,5% des effets rapportés)

Les plus fréquemment rapportés sont :

Agitation (n=40), hallucinations (n=37), délire (n=19), agressivité (n=13), paranoïa (n=11), dépendance au cannabinoïdes de synthèse (n=8), désorientation (n=7), déréalisation (n=6), dépersonnalisation (n=5)

Effets neurologiques : n=243 (32,0% des effets rapportés)

Il s'agit essentiellement de :

Malaise (n=48), Somnolence (n=25), Convulsions (n=19), Vertiges (n=19), Pertes de connaissance (n=16), Coma (n=16), Tremblements (n=13), Asthénie (n=12), Confusion (n=10), Amnésie/ troubles de la mémoire (n=7)

Effets cardiovasculaires : n=84 (11,1%)

Il s'agit essentiellement des cas de survenue de tachycardies/ palpitations (n=48), troubles tensionnels : hypotension (n=7), hypertension (n=7), douleurs thoraciques / oppressions thoraciques (n=7), et anomalies de l'ECG (n=5) dont un cas avec une troponine augmentée.

A noter deux cas d'arrêt cardio-respiratoire(ACR) :

██████████ H ██████ ans, suite à des consommations de « Reagent chemicals » mais évènement clinique non documenté. Evolution favorable. (consommation d'opiacés et de BZD associées)

██████████ : H ██████ ans, ACR dans un contexte de bouffée délirante aigue suite à la consommation de MDMA, d'alcool et de AB-Fubinaca. Evolution favorable

Effets digestifs/ hépato-gastrointestinaux : n=60 (7,9%)

Ce sont des vomissements (n=37), accompagnés de douleurs abdominales (n=10), parfois étiquetés clairement hyperémèse cannabique (n=2) et compliqué dans un cas bien documenté marquant, d'un syndrome de Mallory-Weiss.

Un cas de pancréatite aigüe est rapporté,

Effets neurovégétatifs : n= 52 (6,8%)

Il s'agit quasi exclusivement de syndrome de sevrage (n=26), sueurs (n=14), pâleur (n=6)

Effets oculaires n=32 (4,2%)

Essentiellement constitués de mydriases (n=15) et d'hyperhémies conjonctivales (n=6)

Effets pneumologiques n=13 (1,7%)

Il s'agit de :

Dyspnée (n=4), pneumopathies d'inhalation (n=3), détresse respiratoire (n=3)

Effets métaboliques n=12 (1,6%)

Essentiellement Hypokaliémie (n=4), hypoglycémie (n=2), rhabdomyolyse (n=2)

Les autres effets rarement répertoriés mais notables quant aux conséquences potentielles sont 3 cas d'Insuffisance rénale aiguë avec dialyses (██████████ évolution inconnue) et 1 cas de défaillance multiviscérale associée à une détresse respiratoire conduisant au décès (██████████, cas non « DRAMES »), Plusieurs cas de chute (n=5) dont des traumatismes crâniens, avec ou sans perte de connaissance sont rapportés.

9) Cannabinoïdes de synthèse utilisés

9- a) Dénominations « génériques » imprécises (n=412 citations)

Les cannabinoïdes de synthèse utilisés ne sont pas toujours connus précisément des utilisateurs, et des termes « génériques » apparaissent au travers des cas d'addictovigilance tels que :

- « cannabinoïde de synthèse » n=171/570 citations
- « PTC » pour « pète ton crâne » n=131/570 entre 2018 et 2022 (pic en 2021, n=65)
- « CHIMIQUE » n=69/570 : il s'agit des cas identifiés en territoires ultramarins et rapportés par le centre d'addictovigilance de Bordeaux
- « Buddah blues » n=34/570, qui concerne théoriquement des fioles de e-liquide commercialisées sous ce nom, avec un packaging spécifique, mais par extension, peut désigner parfois des e-liquides préparés extemporanément et vendus sous d'autres terminologies par ailleurs (comme le « PTC »)
- K2/ e-liquide K2 n=4/570 : il s'agit d'une dénomination locale Bretonne pour du « PTC »
- « CHAMANE » n=2/570 (dénomination variante de « CHIMIQUE »)
- « cannabis » n=1/570 . le terme « cannabis liquide » a été rapporté en Normandie pour désigner un e-liquide contenant un CS non identifié.

9-b) Les différents cannabinoïdes clairement désignés et/ou identifiés (n=158 citations)

Après une analyse méticuleuse des cas avec tri et dédoublonnage des synonymes, nous avons identifié sur la période considérée 36 cannabinoïdes de synthèse clairement identifiés et/ou clairement désignés par l'utilisateur et pouvant ainsi se rapporter à une structure chimique précise, qui ont fait l'objet de 151 citations dans les données nationales d'addictovigilance.

Au travers de la figure suivante, nous avons cherché à déterminer l'évolution de l'usage de certains de ces CS année par année.

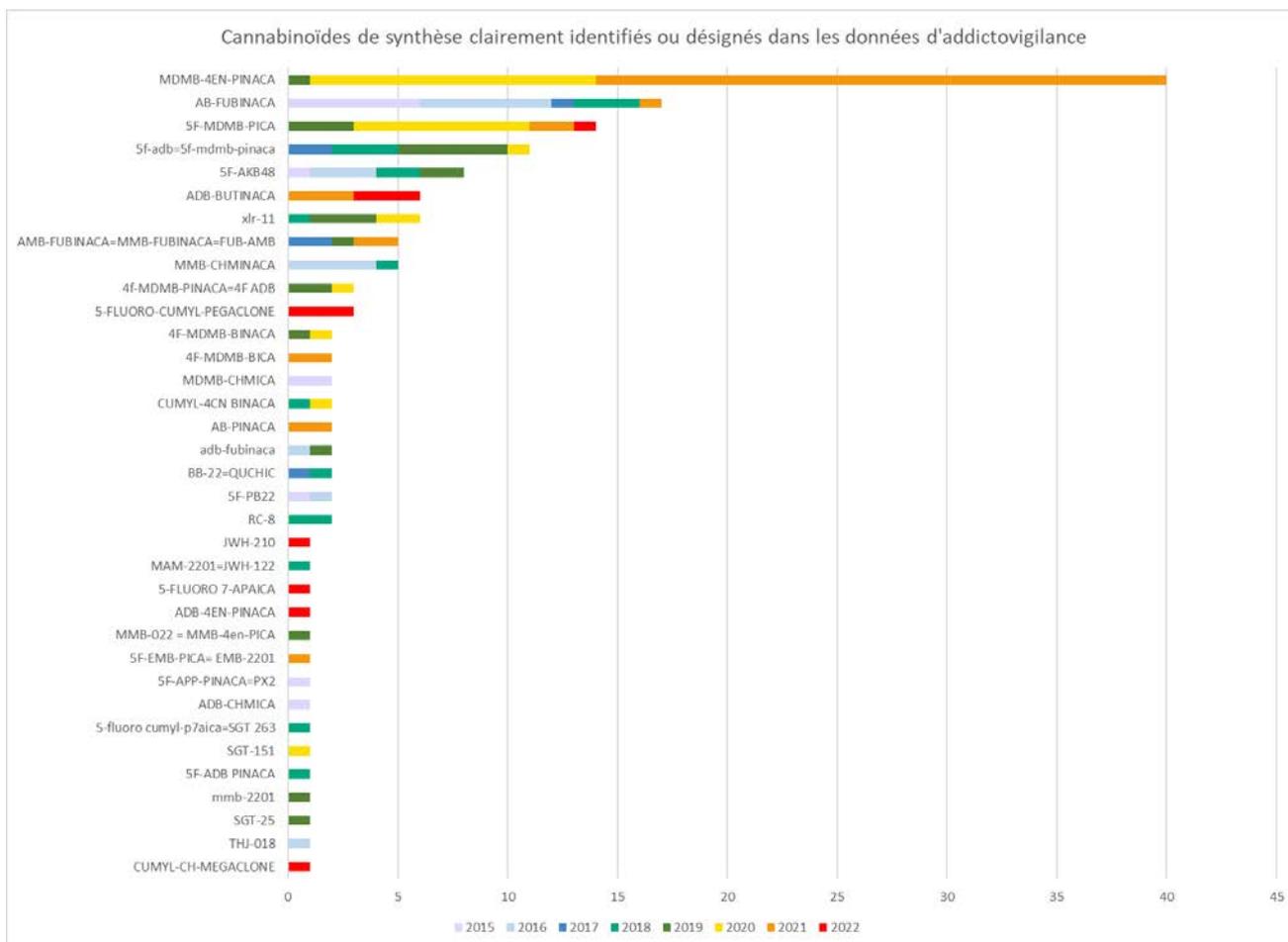


Figure 21 : Liste des cannabinoïdes de synthèse « historiques » identifiés dans les cas d'addictovigilance en fonction de l'année citation (nombre de citations)

Il ressort ici clairement que, sur l'ensemble de la période, c'est le **MDMB 4-EN-PINACA** qui a été le plus cité depuis 2019. Celui-ci a en effet été retrouvé entre autres dans de nombreux échantillons de cannabis, ce qui a fait l'objet d'une diffusion d'information générale par la DGS et certaines ARS régionales (PACA Corse en 2021 par exemple). Cette molécule n'a été identifiée qu'en 2019 dans nos données et était d'ores et déjà inscrite sur la liste des stupéfiants du fait du classement générique par familles chimiques de cannabinoïdes de synthèse. Il en va de même pour les autres molécules citées ici de type « 4-EN », cette abréviation invalide désignant une insaturation en position 4 de la chaîne latérale (« Alk**EN**yl »), ce qui représente une configuration déjà prévue au classement générique de 2017.

La remontée de signaux concernant cette molécule semble s'être arrêtée nette en 2021.

Les molécules les plus citées sont souvent des molécules dérivées du noyau indazole (MDMB-4en-PINACA, AB-FUBINACA, 5F-ADB, 5F-AKB 48...) et souvent parmi les molécules les plus affines aux récepteurs CB1 dit centraux.

Malgré leur émergence récente en France, le classement générique de 2017 prévoyait déjà l'apparition de ces substances sur le marché français.

Parmi les substances les plus récemment citées dans les cas d'addictovigilance (en rouge sur le graphique), les dérivés de type « pegaclone », ou « megaclone » (**SGT 151= Cumyl pegaclone, 5F-Cumyl-Pegaclone et Cumyl-CH-Megaclone**) sont apparus, **possèdent un noyau commun non identifié dans les rapports précédents, et méritent d'être, a minima proposés au classement nommément.**

De même, certains homologues de dérivés plus anciens, déjà classés, se distinguent d'un substitut cyanoalkyle sur le noyau principal et cette substitution n'était pas anticipée en 2017. Cette possibilité

devrait être ajoutée à chaque famille de la réglementation de 2017 (Ainsi, le **Cumyl-4CN-BINACA**, présent dans les données nationales d'addictovigilance en 2018 et en 2020 serait classé).

Enfin, un dérivé de type « 7- APAICA » a été mentionné en 2022. Cette dénomination réfère, pour les lettres « AI », au noyau **Aza** Indole, qui est une structure proche de l'indole mais dont un carbone du cycle est substitué par un 2^e atome d'azote. Si cela est observé en position 2 de l'indole, on parle de 2-Azaïndole = Indazole, dénomination la plus commune.

Concernant ce 5F-7-APAICA, il s'agit donc d'un dérivé de type 7-Azaïndole. Cette structure n'est pas classée selon la réglementation 2017 et ouvre le champ des possibles nouvelles substances à venir, sur d'éventuelles autres familles de CS : 4-Azaïndole, 5-Azaïndole ou encore 6-azaïndole.

Pour le moment, à notre connaissance, seule cette molécule dérivée d'un x-azaïndole (autre que l'indazole=2-Azaïndole) a circulé sur le territoire français.

1.2 Cannabinoïdes dits d'hémisynthèse (dérivés de phytocannabinoïdes)

Ces substances étant apparues très récemment sur le marché, nous n'avons pas de recul suffisant permettant de suivre leur évolution sur plusieurs années complètes.

A la date d'arrêt d'horloge du 1^{er} rapport dédié à ces substances (c'est-à-dire au 11/05/2023)

17 notifications avaient été saisies en base nationale d'addictovigilance en septembre 2022 (1^{er} cas) et le 11/05/2023 : 16 concernent le HHC et 1 le HHCP (hexahydrocannabiphorol).

Depuis, **41 cas supplémentaires** (du 11/05/2023 au 31/08/2023) ont été enregistrés en base dont 4 DIVAS rapportés dans le cadre d'un risque lié à la présence / diffusion de ces dérivés en magasin Physique de type « CBD shop »

a) Répartition géographique

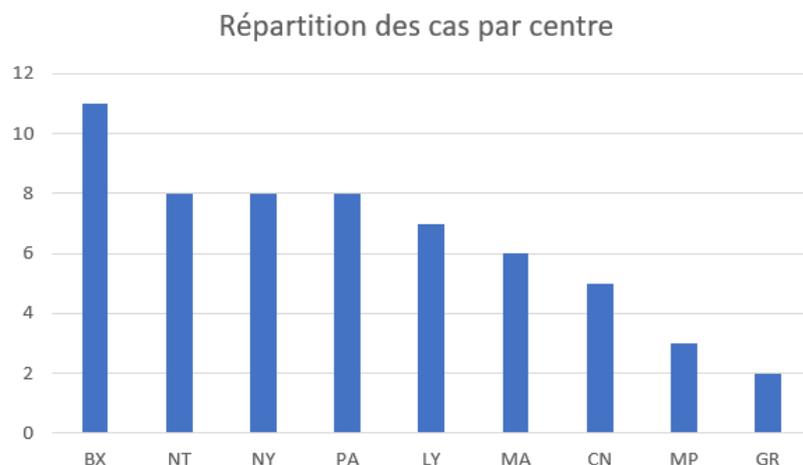


Figure 22 : Nombre de cas d'addictovigilance par centre

Certains centres d'addictovigilance ne signalent aucun cas avec ces CS (4/13). Cependant, on ne peut donc pas dire qu'une région soit plus épargnée qu'une autre, devant le caractère émergent du phénomène et considérant la sous notification importante des cas, y compris des cas graves, en addictovigilance.

b) Cas notifiés au réseau d'addictovigilance : analyse pharmacologique et médicale, analyse du potentiel d'abus, de dépendance de la(des) substance(s) étudiée(s)

Caractéristiques des usagers

Le sexe est renseigné dans 56/58 cas, avec un sex-ratio (H/F) de 8,3.

L'âge des usagers est renseigné dans 54 /58 cas, avec un âge moyen de 32,0 +/- 13,2 ans, extrêmes [] ans, médiane de 29,5 ans.
Seuls 5 cas concernent des mineurs ([])
2 cas concernent des sujets âgés de plus de 65 ans (usage à visée antalgique).

c) Caractérisation de l'usage

1- Effets recherchés

Les effets et le but de cette consommation sont très souvent divers, quand l'information est rapportée, ce qui est rarement le cas.

La recherche peut être expérimentale, ou recherche des effets du cannabis sans la « défonce », usage à des fins antalgiques, usage comme hypnotique et/ou anxiolytique.

Un fait marquant est **qu'il est parfois rapporté un usage de ces dérivés sur les conseils d'un propriétaire de « CBD shop »**

2- Modalités de consommation (voie d'administration)

La consommation de ces dérivés semble, sur cette nouvelle série de données, être proportionnellement plus rapportée par voie orale. 27 sont renseignés sur cet item.

Voie orale : 12/27

Voie inhalée fumée : 10/27

Voie inhalée par vape 5/ 27

L'apparition de la voie inhalée vapotée dans cette série marque bien un usage suivant celui des cannabinoïdes de synthèse. Par contre, l'existence de formes orales, dont des « gummies », s'apparentant à des bonbons, **est remarquable et à risque majoré d'intoxications accidentelles pédiatriques.**

Les formes consommées dans les cas rapportés au réseau d'addictovigilance sont très variées : résine, joint / herbe/ fleur, puff, vape/ e-liquide, « gelée » en seringue.

Les teneurs alléguées sont parfois très importantes et même pures (HHC 99% en vape)

3- Consommation(s) associée(s)

Peu d'informations sont disponibles, les consommateurs sont souvent des usagers de cannabis et / ou CBD.

A noter une (très relative vu le nombre de cas) « diversification » du profil des usagers ; deux cas d'usages sont relevés chez des usagers de cathinones (dont « chemsexeur »), venant conforter un usage de type nouveau produit de synthèse.

d) Risques cliniques identifiés liés à l'usage

Suivant la classification MEDDRA (v 26.0) les effets codés ou signalés dans les cas remontés en base nationale sont répartis ainsi (nombre de citations)

Effets neurologiques n = 36

Asthénie/ somnolence/ ralentissement idéomoteur []

Vertige []

Céphalée []

Troubles mnésiques []

Convulsions []

Tremblements []

Perte de connaissance /Coma []

Dysarthrie []

Agitation [REDACTED]
Trouble sensoriel [REDACTED]
Trouble moteur [REDACTED]

Effets psychiatriques n = 28

Confusion/ désorientation [REDACTED]
Anxiété / angoisse [REDACTED]
Euphorie [REDACTED]
Décompensation psychotique [REDACTED]
Hallucinations [REDACTED]
Sensation d'ébriété [REDACTED]
Déréalisation [REDACTED]
Dépendance [REDACTED]
Dissociation [REDACTED]
Insomnie [REDACTED]
Ralentissement psychomoteur [REDACTED]
Délire [REDACTED]

Effets cardiovasculaires n=27

Palpitation/ tachycardie [REDACTED]
Douleurs thoraciques [REDACTED]
HTA [REDACTED]
Spasmes coronaires [REDACTED]
Choc cardiogénique sur cardiomégalie [REDACTED] (antécédents de consommation d' alcool 100g/j) *
[REDACTED])

Effets gastrointestinaux n=19

Vomissements / nausées [REDACTED]
Xérostomie [REDACTED]
Douleur abdominale [REDACTED]
Diarrhée [REDACTED]
Engourdissement de la langue [REDACTED]

Effets oculaires n= 7

Trouble visuel / mydriase [REDACTED]
Photophobie [REDACTED]

Effets musculosquelettiques [REDACTED]

Trismus [REDACTED]
Douleurs musculaires [REDACTED]
Spasmes [REDACTED]
Rhabdomyolyse [REDACTED]

Effets respiratoires, thoraciques et médiastinaux [REDACTED]

Troubles respiratoires SA/ [REDACTED]
Dyspnée [REDACTED]

Problème de produit [REDACTED]

Problème de substitution du produit [REDACTED] (correspond à des cas de consommation non volontaire, sans connaissance de la nature exacte de la substance)

Effets urinaires [REDACTED]

Dysurie [REDACTED]
Globe vésical [REDACTED]
IRA [REDACTED]

Effets cutanés [REDACTED]

Erythème [REDACTED]

Lésions/intoxications/complications [REDACTED]

Chute et fracture du rachis [REDACTED]

Troubles généraux [REDACTED]

Œdème de la face [REDACTED]

Près de la moitié (26 cas sur 57) des cas remontés présente un caractère de gravité (prise en charge hospitalière, autre situation jugée grave), mais l'évolution, quand elle est documentée, est favorable la plupart du temps, sauf dans un cas de décompensation psychotique et sauf pour les effets codés de type abus / pharmacodépendance/ ... au produit.

On retrouve les effets, en particulier neurologiques/ psychiatriques, classiquement retrouvés lors de la consommation de cannabinoïdes.

Il est à souligner que des effets cardiovasculaires sont signalés dans les cas d'addictovigilance signalés alors qu'encore peu de cas sont remontés en addictovigilance.

Les effets à long terme ne sont pas encore rapportés.

Les molécules citées dans les données d'addictovigilance sont (* et italique = inscrits sur la réglementation des stupéfiants, 13 juin 2023, surlignés= non classés) :

*HHC** n= [REDACTED]/45

H4CBD, n= [REDACTED]/45

THCP, n= [REDACTED]/45

HHCPO, n= [REDACTED]/45

*HHCO**, n= [REDACTED]/45

*HHCP**, n= [REDACTED]/45

Delta 8 THC* n= [REDACTED]/45 (classé selon la réglementation des « hexahydrocannabinols » au JORF)

2. Outils spécifiques/enquêtes annuels du réseau d'addictovigilance

2.1 Cannabinoïdes de synthèse « historiques »

Peu de données sont encore disponibles dans les outils.

OPPIDUM :

Nom du produit * Année de participation à l'enquête

		Année de participation à l'enquête				Total
		2015	2016	2017	2020	
Nom du produit	5F-AKB48	1	0	0	0	1
	AB-FUBINACA	1	1	0	0	2
	Cannabinoïde de synthèse	2	1	1	1	5
Total		4	2	1	1	8

Figure 23 : Nombre de citations de cannabinoïdes de synthèse « historiques » par année dans les données OPPIDUM

Il y a relativement peu de signaux sur les données 2015-2020 concernant les cannabinoïdes de synthèse « historiques » ;

La plupart de ces sujets (6/8) sont également consommateurs d'autres NPS comme des cathinones ou, dans un cas, un « opiacé de synthèse » SAI

Pour les deux autres sujets, pour lesquels seuls un CS est rapporté, des signes de manque à l'arrêt sont notés, et sont probablement à l'origine du recours en CSAPA

Concernant les cannabinoïdes dits d'hémisynthèse, parmi les usagers consultant les centres de soins spécialisés en addictologie participant à l'enquête nationale (CSAPA, CAARUD, SMPR et services d'addictologie), en 2022, 3 cas d'usage de HHC (3 hommes, [REDACTED]) :

- Homme de [REDACTED] ans, consomme occasionnellement du HHC par voie inhalée, dans le cadre d'un usage simple, et l'obtient en vente libre. Il est sous protocole [REDACTED] et consomme également du [REDACTED] et du [REDACTED] ;
- Homme de [REDACTED] ans consomme quotidiennement du HHC par voie orale et par vapotage, dans le cadre d'une dépendance, et l'obtient par deal. Il consomme également du cannabis, du CBD, du CBM, du CBG et du [REDACTED] ;
- Homme de [REDACTED] ans consomme occasionnellement du HHC par voie inhalée dans le cadre d'un usage simple et l'obtient en vente libre. Il est sous protocole [REDACTED] et consomme également du [REDACTED] et du [REDACTED]

DRAMES

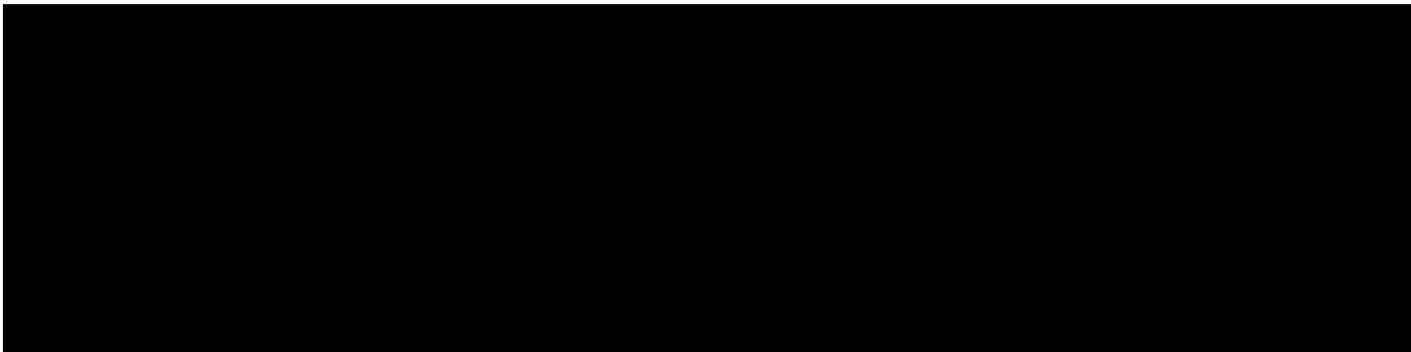


Figure 24 : détail des cas impliquant un cannabinoïde de synthèse dans l'outil DRAMES

Seuls deux cas sont rapportés,

Un décès indirect : [REDACTED]

Un décès toxique [REDACTED]

Pas de cas DRAMES à ce jour concernant les cannabinoïdes dits d'hémisynthèse.

Soumission chimique : Pas de données.

B. Données de la littérature

Mi-avril 2023, l'Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanies (OEDT/EMCDDA) a édité un rapport technique sur le HHC et substances assimilées.¹² Ce rapport détaillé fait le point sur les consommations de ces substances à travers les données de la littérature et des données remontées à travers le système européen d'alertes précoces (Early Warning System, EWS). Une recherche complémentaire bibliographique (Medline, Pubmed ®) a été effectuée le 22/05/23. Les données essentielles étaient citées dans ce rapport européen.

Les données principales sont reprises ici.

1. Épidémiologie de l'usage, de l'abus et du potentiel de dépendance de la substance

L'essentiel des données concernant les CS « historiques » figurant au précédent rapport¹ demeure valable. Une revue récente de la littérature confirme les connaissances acquises sur ces produits³¹

La circulation de HHC est constatée depuis mai 2022 en Europe. Au total, 70 % des pays membres de l'UE étaient concernés à la fin 2022 (dont la France).

Le HHC est vendu comme « substitut légal » au cannabis.

Le HHC est vendu sous forme d'herbes de cannabis présentés comme étant à faible teneur en THC et/ou comme « herbe CBD » (le HHC est pulvérisé sur la plante, à la manière de l'usage de cannabinoïdes de synthèse, l'aspect est celui du cannabis). La diversification des formes et modes d'usages est constatée lors des saisies sur le territoire européen.

Une publication met en évidence que la présence de ces composés (en l'occurrence HHC) peut dépasser 40% dans de la résine⁴⁷.

Dans la logique de l'usage des cannabinoïdes de synthèse, l'usage par vapotage, via des e-liquides, semble se diffuser⁴⁸.

2. Case reports

Des séries de cas rapportés avec l'usage de CS et discutés par une revue de la littérature apparaissent et font échos aux problématiques et produits déjà rencontrés et aux données publiées par le réseau d'addictovigilance, dont le risque cardiovasculaire^{1, 29}.

C. Données Internet

De très nombreux sites en langue francophone sont apparus, et proposent à la vente de nombreux dérivés cannabinoïdes.

La mode récente des dérivés de phytocannabinoïdes n'échappe pas à la règle, bien au contraire, et nous nous sommes attachés à regarder les données internet concernant ce qui apparait clairement être la mode du moment en matière de cannabinoïdes de synthèse.

The screenshot shows the website thcp.fr with the main heading "THC-P : DÉCOUVREZ LA PUISSANCE ULTIME DES CANNABINOÏDES". Below this is a sub-heading "Découvrez la puissance extraordinaire du THCP et ses effets révolutionnaires" and a "Voir tout" link. There are four product categories displayed in a row:

- Fleurs THC-P:** "FLEURS, FLEURS, FLEURS." with an image of a man holding cannabis flowers. Description: "Découvrez notre collection exceptionnelle de fleurs THCP!"
- Huiles THC-P:** "HUILES, HUILES, HUILES." with an image of a woman using a dropper. Description: "Explorez notre gamme d'huiles THCP hautement concentrées !"
- Vapes THC-P:** "VAPES, VAPES, VAPES." with an image of a woman vaping. Description: "Offrez-vous une expérience de vapotage inégalée !"
- Résines THC-P:** "RESINES, RESINES, RESINES." with an image of a woman holding resin. Description: "Plongez dans l'essence pure de nos résines THCP raffinées !"

Figure 25 : Formes de THC-P proposés sur internet (www.thcp.fr)

LE BLOG RQS

DERNIÈREMENT | **BLOG CANNABIQUE** | VARIÉTÉS DE CANNABIS | CULTURE DU CANNABIS | CANNABIS MÉDICAL



Découvrez le Delta-8-THC et Delta-10-THC

Vous connaissez bien le delta-9-THC. Mais qu'en est-il de ses proches cousins ? Le delta-8-THC et le delta-10-THC offrent des effets uniques. Le delta-8 provoque un état d'esprit plus détendu, parfaits pour les après-midis et les soirées détente, tandis que le delta-10 provoque une sensation cérébrale potentiellement plus adaptée à la journée.

Figure 26 : Informations sur les isomères du THC proposés sur internet (www.royalqueenseeds.fr)

Actuellement, depuis l'inscription sur la liste des stupéfiants du HHC, HHCO et HHCP en France, de nombreux autres produits sont proposés en ligne, dérivés du THC : THCP⁴⁹, delta 8 ou delta 10 THC, THCa, THCV⁵⁰, ou encore du CBD : H2CBD⁵¹ H4CBD⁵²...

 cocorikush.fr
https://cocorikush.fr/blog/35_h4-cbd-en-detail

Le H4-CBD en détail - Cocorikush

4 avr. 2023 — Le H signifie hydrogène, le 4 c'est le nombre d'atomes d'hydrogène et **CBD** signifie cannabidiol. Il s'agit tout simplement de la molécule du **CBD** ...



 lelabshop.fr
<https://lelabshop.fr/Blog/CBD/Marche-du-CBD>

Qu'est-ce que le H4 CBD - Le lab shop

Le **H4 CBD** est une molécule dérivée du cannabidiol (CBD) qui a été créée en laboratoire dans les années 40 pour améliorer ses propriétés et son rendement. Grâce à ...



 h4cbd.paris
<https://h4cbd.paris>

HHC Paris : Shop d'achat de H4CBD Puissant N°1 en France

Le **H4-CBD** est un cannabinoïde synthétique dérivé du cannabidiol (CBD), un composé présent dans le cannabis. Le **H4-CBD** a été développé par des chercheurs ...

Produits H4-CBD · Fleurs H4CBD · Hhcop · THCV / THCP

 cbdpaschere.com
<https://cbdpaschere.com/H4CBD/Fleurs-H4CBD>

Triple-G H4CBD - cbdpaschere - CBD pas chère

La fleur de **H4-CBD** indoor Triple G est une variété exclusive, cultivée en intérieur pour garantir une qualité et une pureté exceptionnelles. Issue des montagnes ...



Figure 27 : Exemple de sites proposant du H4 CBD

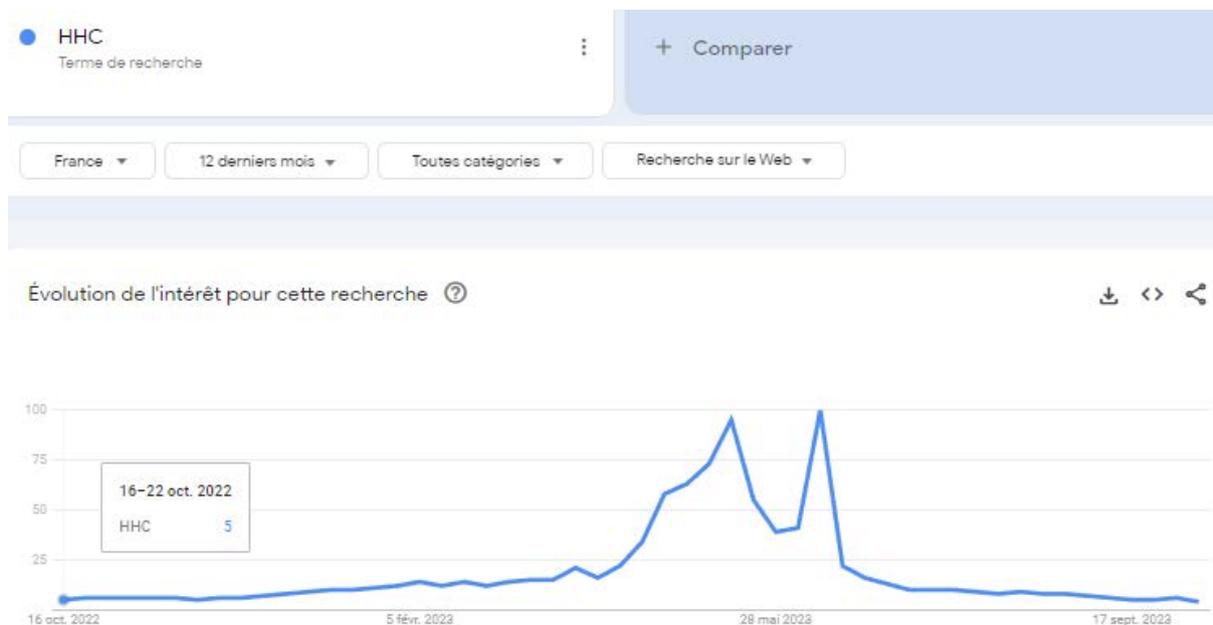


Figure 28 : Données Google trends© reflétant l'intérêt des internautes concernant le HHC, en France

Les données « Google trends© » montrent une apparition de l'intérêt des internautes depuis l'été 2022 en France, avec une nette intensification depuis avril 2023, qui semble portée par la médiatisation de cet usage.

De façon intéressante, l'intérêt affiché des autorités pour la question du HHC dès la mi-mai a suffi à faire diminuer l'intérêt des internautes pour cette substance dans un premier temps avant qu'un regain d'intérêt ne soit observé lors de l'annonce du classement officiel.

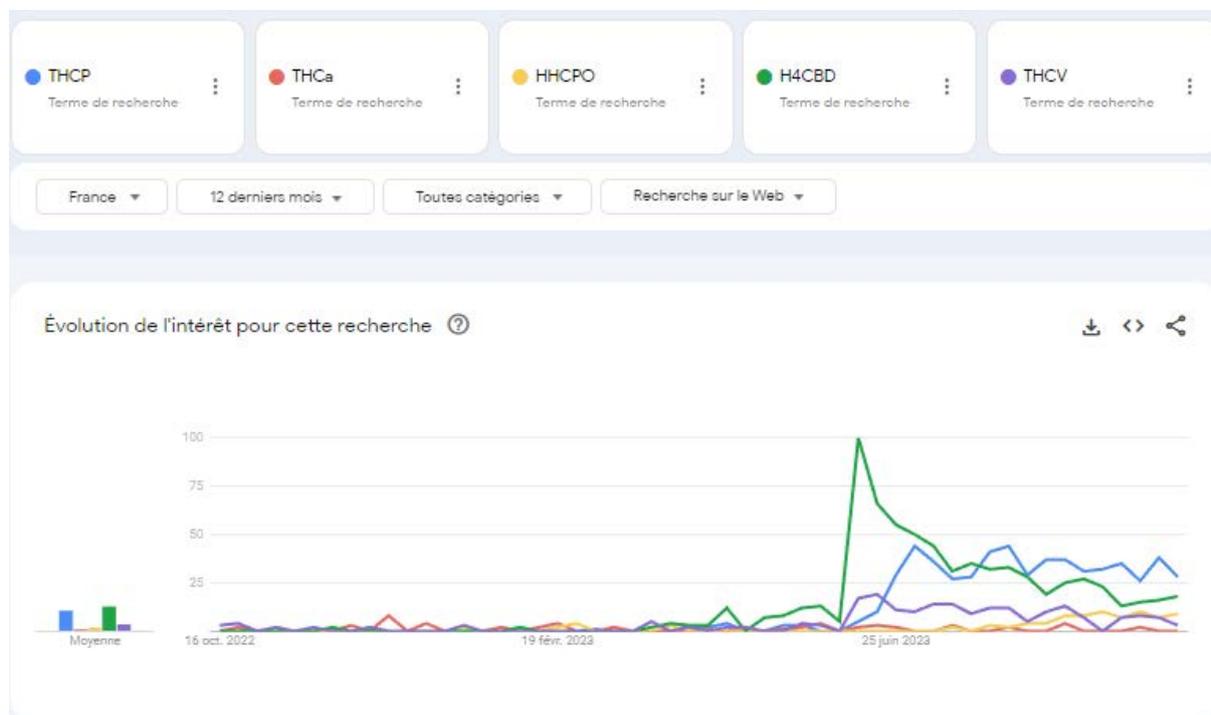


Figure 29 : Données Google trends© reflétant l'intérêt des internautes Français concernant 5 produits non classés en France : THCP, THCa, HHCPO, H4CBD, THCV
 Comparaison de la répartition par région

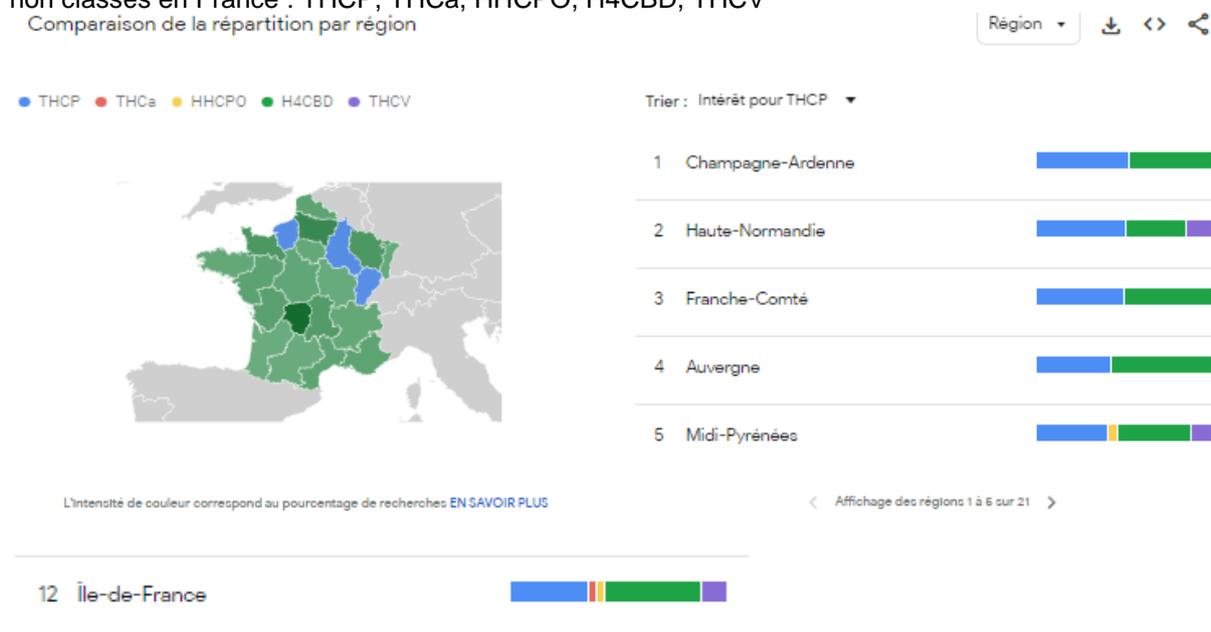


Figure 30 : Données évolutives des occurrences Google trends© concernant 5 produits non classés en France : THCP, THCa, HHCPO, H4CBD, THCV. Comparaison par région et focus sur l'Île de France.

Depuis le classement du HHC en juin 2023, en France, de nouveaux dérivés synthétiques de phytocannabinoïdes ont suscité l'intérêt des internautes : d'abord le H4-CBD ainsi que dans une moindre mesure, le THCV, puis dans un second temps, le THCP et le HHCPO.

Données google trend© internationales :

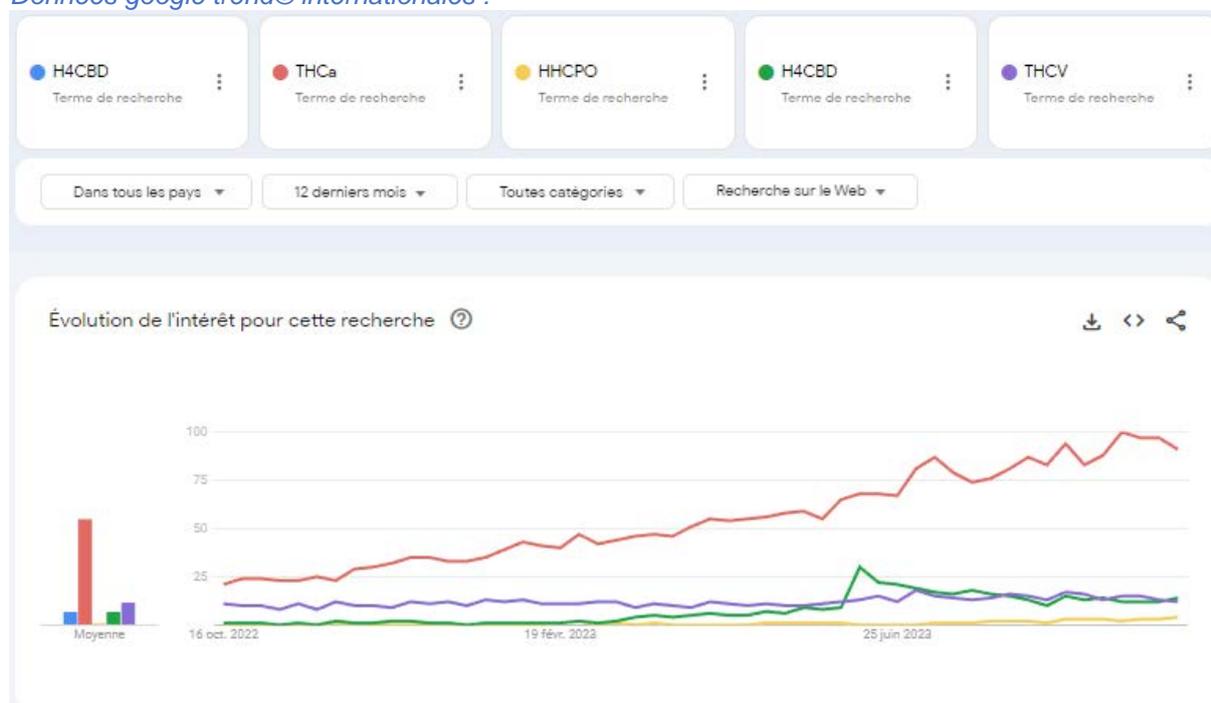


Figure 31 : : Données Google trends© reflétant l'intérêt des internautes à travers le monde, concernant 5 produits non classés en France : THCP, THCa, HHCPO, H4CBD, THCV

Au niveau international, les occurrences de recherche sur les mêmes molécules (hors HHC) montrent un positionnement très différent des recherches internet et c'est le « THCa » qui présente un intérêt sans cesse croissant depuis quelques mois.

En France, depuis le classement du HHC, ce sont le H4CBD et le THCP qui ont suscité le plus d'intérêt d'après les données GoogleTrends©, **mais le THCa, dérivé carboxylé du THC pourrait bien être la prochaine substance d'intérêt** (comme d'autres dérivés carboxyliques tel le CBNa). Certains sites, comme www.nativus.fr proposent une information concernant la légalité de cette substance ⁵³:

nativus
CULTURE DE BIEN-ÊTRE

BESOINS ▾ PRODUITS ▾ Huile CBD Guides Blog 🔍 👤 🛒

Le THCa est-il légal en France ?

Le statut juridique du THCa en France est assez flou. Le cannabis et tous ses dérivés sont classés parmi les substances psychotropes, ce qui signifie que leur utilisation et leur commerce sont interdits par la loi. Cependant, le gouvernement français n'a pas encore explicitement réglementé l'utilisation du THCa, qui reste donc techniquement non réglementé.

Néanmoins, on peut partir du principe que ce composé est interdit puisque cet acide est directement dérivé du D9THC (on parle là du THC "classique"), qui lui apparaît bien sur les textes de loi et est totalement interdit en France.

À ce propos, [voici ce qu'il se passe lorsque vous subissez un contrôle de police en possession de CBD.](#)

Figure 32 : Extrait des informations sur le THCa disponibles sur www.nativus.fr

Comme nous l'avons vu, le THCa se décarboxyle en étant chauffé (90°C) et produit du THC, et c'est ainsi que cette substance est consommée, par vaporisation ou par dabbing⁵⁴ principalement.



Figure 33 : THCa présenté à la vente en ligne (cristaux)

Au total, le THCa, vendu sous forme de cristaux sur des sites internationaux, se comporte comme une sorte de « véhicule » non illicite de THC pur (sous couvert toutefois de non détection d'une certaine quantité de THC qui pourrait se former progressivement au fil du temps selon les conditions de stockage), et qui, une fois consommé, expose l'utilisateur à des complications cliniques et à des sanctions liées à la consommation de THC illicite.

D. Contrôles / Classements et leurs impacts

Concernant les cannabinoïdes de synthèse « historiques », plusieurs pays, dont la France, ont adopté un classement « générique » ce qui, devant le très grand nombre de substances pouvant activer le système endocannabinoïde, permet aux autorités une certaine anticipation des substances pouvant arriver sur le marché des drogues comme ceci a été démontré ici. En effet, très peu de nouvelles substances sont apparues depuis 2016 échappant à la réglementation nationale.

Concernant les dérivés issus de phytocannabinoïdes, dans son rapport, l'EMCCDA précise que le HHC n'est pas contrôlé selon la convention des Nations unies de 1961 ou 1971.

Le HHC est suivi comme NPS depuis le 21 octobre 2022 selon les termes de régulation n° 1920/2006¹²

À ce jour, le HHC est contrôlé dans 10 pays européens.

Pays où le HHC est contrôlé avec la date :

- Belgique depuis le 1/02/2023
- Chypre depuis le 1/01/2023 : les dérivés du Tetrahydrocannabinol et les homologues 3-alkyl du cannabinoïde ou ses dérivés Tetrahydrogénés sont contrôlés. Ceci n'incluant pas le HHC il y a eu un amendement à la loi en janvier 2023 avec l'ajout du HHC dans la liste des substances contrôlées. Les éthers et esters du HHC sont également inclus dans la liste.
- Danemark depuis le 3/05/2023
- Finlande depuis le 16/01/2023
- France depuis juin 2023 : HHC, HHCO et HHCP (inscription à la liste des stupéfiants, non publié JO)
- Lituanie depuis le 24/11/2022 (HHC figure sur la liste des stupéfiants au niveau national)
- Islande : pas de date
- Pologne : pas de date
- Autriche depuis le 27/03/2023 (production et commerce interdits, mais possession et consommations non punies)
- Suède depuis le 11/07/2023 (HHC+ HHCP)
- Italie depuis le 28/07/23 (HHC, HHCO, HHCP)

Autres pays

-en Croatie, HHC, HHC acétate et dérivés analogues sont contrôlés de façon « automatique » des dibenzopyranes (NB de l'expert rapporteur français : ancienne dénomination de benzo[c]chromène selon l'IUPAC), contrôlés depuis 2019

HHC, HHC acetate and its derivatives are already controlled by the generic definition of dibenzopyranes since 2019. These are compounds structurally derived from cannabinalol (except cannabidiol) hydrated on the ring A, whether or not additional substituted on the ring B; their homologues with different number of carbon atoms in the substituent in 3-position, their stereoisomers, as well as their derivatives by substitution at hydroxyl group.

-en Lettonie, HHC contrôlé pour la même raison puisque faisant partie de la famille des dibenzopyranes contrôlés eux-mêmes depuis 2013

“Generic definition: dibenzopyranes (under the Law On the Procedures for the Coming into Force and Application of the Criminal Law). Since 2013 ».

Pays où HHC est non contrôlé à ce jour

-Espagne, Portugal, Italie, Allemagne, Pays-Bas, Norvège, République Tchèque, Estonie, Hongrie, Slovaquie, Irlande, Suède.

Hors Europe

-Angleterre : vente / utilisation seraient interdites (ferait partie du Psychoactive substance Act 2016)

-USA : contrôle dans quelques états (Utah, Virginie) sinon non contrôlé

-Japon, Singapour : contrôlé

-Australie, Canada, Suisse : non contrôlé à priori.

E. Utilisation thérapeutique et industrielle

Non applicable

F. Production, consommation et commerce international

Le HHC et ses analogues HHCO et HHCP sont facilement accessibles sur des sites de vente en ligne qui, souvent, se sont fait une spécialité dans le commerce de CBD (cannabidiol).

À notre connaissance, à ce jour, seule la nabilone est un composé cannabinoïde, agoniste CB1, de noyau hexahydrobenzo[c]chromène commercialisé comme médicament sous le nom de CESAMET* au Royaume Uni, au Canada et en Espagne, dans une indication antalgique, ou comme hypnotique. Ses propriétés anti émétiques et orexigènes sont aussi mises à profit lors de chimiothérapie.⁵⁵

G. Fabrication illicite, commerce illicite et informations connexes

Le rapport de l'EMCDDA précise qu'on ne sait pas comment est synthétisé le HHC qui circule actuellement. Des publications parfois très anciennes (1940 à 1967), reprises dans ce rapport, font état d'une synthèse possible, en laboratoire :

1-Soit *de novo*, à partir de molécules relativement simples comme par exemple lors de la condensation d'éthanoate de méthyl-cyclohexanone et de 1-pentyl,3-5 dihydroxy benzene ou olivetol en présence de catalyseurs successifs.

2-Soit directement à partir de THC (delta 9 ou 8), hydrogénés en présence de catalyseurs,

3-Soit encore à partir de cannabidiol (CBD), d'abord déshydraté en présence de catalyseur acide (fermeture du cycle) pour obtenir le THC, qui peut alors être hydrogéné pour obtenir le HHC.

Le mode de commercialisation principal est probablement l'achat sur Internet sur des sites accessibles à tous (non dark web).

VI. Discussion des résultats

Dans une communication récente, Rossheim et coll. nous confortent dans notre utilisation du terme « nouveaux produits de synthèse dérivés des phytocannabinoïdes », laissant ainsi entrevoir, puisque

les cannabinoïdes naturels sont très nombreux, que la boîte de Pandore de ces nouveaux dérivés, qui sont bien des drogues de synthèse aux impacts sanitaires graves et parfois inattendus, vient tout juste d'être ouverte.⁵⁶

Cette mise à jour [2015-2022/23] met en évidence un réel changement dans les données surtout depuis 2019, qui est marqué par :

-Une augmentation du nombre de cas (actuellement environ 2 à 2,5% des NOTS) , une augmentation de cas graves , avec des signes cliniques et des complications souvent plus sévères que lors de la consommation de cannabis et en lien avec la puissance d'action de ces composés et des effets souvent inattendus, s'agissant de composés qui pourraient passer pour être du cannabis classique, tels que pertes de connaissance, convulsions, problèmes cardiovasculaires et paranoïa (parfois réfractaires aux traitements classiques).

-Une apparition et une augmentation de l'usage de ces substances chez les jeunes (15-20 ans) (37% des cas renseignés chez mineurs) et parfois chez des très jeunes (inférieur à 15 ans, n=25 cas), et ceci est encore plus marqué quand on inclut les cas de vapotage

-Un usage chronicisé : quotidien dans 40% des cas et pluri-quotidien dans 23% des cas

-Des usages qui se sont diversifiés avec des phénomènes qui ont émergé : augmentation du vapotage, augmentation de l'usage en territoires ultramarins (« CHIMIQUE », « Chamane »)

-Une diversification des produits et :

1/Concernant les CS « historiques », un usage devenu quasi exclusif d'une classe entière de CS, dits de 3e génération (dérivés de l'indazole, comme les dérivés « CHMINACA » par exemple), dont l'affinité sur les RCB1 est inférieure le plus souvent à 1 nM (vs 50-70 nM pour le THC). Cependant, il faut noter que le classement générique adopté en France en 2017 suite au rapport d'expertise de 2016, a évité de multiplier les retards réglementaires. Il reste toutefois quelques substances, dont l'usage est sporadiquement rapporté dans ces données qu'il convient d'inclure à la réglementation : dérivés cyano- substitués, dérivés de type 7-PAICA, dérivés de type PEGACLONE/ MEGACLONE, et éventuellement certains « dérivés OXIZIDS ».

2/Concernant les cannabinoïdes de synthèse, dérivés de phytocannabinoïdes, après un premier classement du HHC, HHCO et HHCP, suivant le rapport initial remis le 31 mai 2023, certaines substances citées dans ce rapport ont émergé dans les cas nationaux d'addictovigilance : HHCP, THCP, H4CBD (le H2CBD existe par ailleurs), ainsi que des isomères du delta9 THC : delta8 et delta 10 THC.

3/La surveillance des données du web nous permet d'attirer l'attention sur certaines autres substances, très directement dérivées du THC, et qui suscitent un intérêt croissant des internautes comme le THCV et surtout le THCa (« a » pour acide carboxylique porté en position 2 du cycle benzo[c]chromène) et qui libère du THC par chauffage à 90°C). Ce THCa est proposé à la vente en ligne sous forme de cristaux et expose les usagers à de la consommation de THC pur par inhalation, en particulier en « dabbing ».

-Concernant les effets recherchés :

Globalement, concernant ces substances, les données scientifiques restent parcellaires et très hétérogènes :

La puissance d'action des cannabinoïdes de synthèse « historiques » ne fait pas débat.

Les données convergent pour dire que les effets « intrinsèques » des substances dérivées phytocannabinoïdes sont le plus souvent de l'ordre de ceux obtenus par consommation de THC, à doses équivalentes , mais les risques de dépendance et de complications sont finalement plus élevés compte tenu des très nombreuses formes de produits transformés, « marketés » (y compris des produits alimentaires type « gummies » = bonbons, par exemple), qui comportent des teneurs élevées de 40, 50% voire beaucoup plus (des allégations de teneurs à 99% circulent sur les boutiques en ligne, ce qui est souvent supérieur aux modalités jusqu'ici classiques de consommation de THC).

SURV_VIG_DOC144

Pour mémoire, la vape de certaines de ces substances expose à un risque théorique lié à la production démontrée de « kéténes » lors de la consommation d'esters acétique (HHCO, THCO) de ces produits par vape, ce qui laisse entrevoir une toxicité pulmonaire similaire aux cas EVALI décrits en 2019 outre atlantique et liée à la consommation d'acétate de vitamine E présent dans certains e-liquides.

Les données de la base nationale d'addictovigilance analysées pour le présent rapport ne contenant pas les données les plus récentes, nous avons recherché si des substances non citées ici émergeaient (recherche des cas « familyproduct » = « cannabinoïde de synthèse », date de saisie « plus grand que » 30/09/2022).

168 dossiers supplémentaires ont été extraits et revus dans cet objectif.

Nous avons ainsi retrouvé 3 cas concernant des substances non citées dans ce rapport :

Delta 10 THC, cas rapporté par le CEIPA de Nantes en octobre 2023

Cannabigérol (CBG) et cannabicitran (CBTC) tous deux à l'état de traces aux côtés du THCP et surtout du HHCP, dans un produit « DeltaP Strawberry golden high », cas rapporté par le CEIPA de Poitiers en septembre 2023

MDA 19 (=BZO-HEXOXIZID) et 5C MDA-19 (BZO-POXIZID), cas rapporté par le CEIPA de Caen (produits détectés dans un e-liquide présentant une forte affinité aux RCB2 mais une affinité notable aux RCB1 – de l'ordre ou plus faible que celle observée classiquement avec le delta9-THC⁵⁷)

Ces deux dernières substances appartiennent à un groupe de cannabinoïdes déjà détecté au Brésil, ce qui a fait l'objet d'un article discutant leur présence dans les échantillons.⁵⁸

De toutes ces substances, il semble que seuls **le delta 10 THC, MDA 19 et 5C MDA 19 soient psychoactifs** (mais théoriquement, selon les données de binding sur les RCB1, un peu plus faiblement que le Delta 9 THC toutefois, tout en restant dans cet ordre de niveau d'activité).

Bien entendu, l'émergence de nouveaux cannabinoïdes et les corollaires liés à leur usage devront être suivis de près mais les données ayant alimenté la base nationale d'addictovigilance, saisies après l'arrêt d'horloge de ce rapport n'en modifie pas les conclusions.

VII. Conclusion du CEIP-A rapporteur

Le rapporteur propose, vu ces données :

-De communiquer largement ces données, auprès des professionnels, ainsi que des instances (ANSES, MILDECA...) sur la nature exacte de ce qu'il faut bien dénommer « drogues de synthèse » à part entière, dérivées de phytocannabinoïdes ou non, ainsi que sur les risques encourus, parfois inattendus et gravissimes, tout en rappelant la déclaration obligatoire des cas graves vers les centres d'addictovigilance inscrite au CSP + lien vers le portail national.

-De rappeler aux professionnels que des recherches analytiques spécifiques (HPLC-MS-MS a minima) doivent être faites quand on suspecte l'usage d'un cannabinoïde de synthèse. Les tests rapides ELISA sont insuffisants pour explorer ces cas. Plus généralement, l'ensemble de ces tests sur fluides biologiques sont à la limite de leurs possibilités (concentrations biologiques extrêmement faibles, substance difficilement identifiable...) et doivent être complétés dans la mesure du possible d'une analyse toxicologique de la substance consommée (e-liquide, herbe...) dont les restes sont à récupérer auprès de l'utilisateur ou de son entourage.

-De communiquer auprès du grand public et d'attirer l'attention des usagers se procurant des produits assimilés au CBD, y compris dans des CBD shops, que certains produits qui y sont vendus et même conseillés peuvent contenir des drogues de synthèse, parfois même à leur insu, et sont susceptibles de positiver des tests de détection de cannabis (noyau chimique commun) et d'altérer leurs fonctions cognitives mais aussi d'entraîner des complications cliniques graves et inattendues.

-D'inscrire rapidement sur la liste des stupéfiants les nouvelles substances phytocannabinoïdes de synthèse qui ne cessent d'arriver sur le marché depuis 2023, quasiment toutes issues du noyau benzo[c]chromène (noyau commun au THC, cannabinoïde, HHC, et dérivés mais pas du CBD), à travers un classement générique, puisque de nombreux dérivés de ce benzo[c]chromène, non présents sur le marché national, montrent un réel potentiel psychoactif à travers les données de la littérature exposées dans ce rapport.

-Inscrire rapidement les dérivés du CBD qui présentent un profil psychoactif cannabinoïde

-Il est également nécessaire de compléter l'arrêté de classement de 2017 concernant les cannabinoïdes de synthèse « historiques », par les quelques dérivés apparus de façon sporadique depuis 2016 en les listant de façon individuelle. (cf proposition de classement en annexe)

-Enfin, l'émergence de nombreux nouveaux cannabinoïdes en 2023 et les corollaires liés à leur usage impose que ces données soient réactualisées dans un an.

VIII. Annexes / Documents d'intérêt

Propositions d'intitulé d'arrêté de classement par le rapporteur (2 classements à effectuer, complémentaires l'un de l'autre) :

1- Proposition de classement générique des dérivés phytocannabinoïdes de synthèse

Tout dérivé du noyau benzo[c]chromène, qu'il soit non ou partiellement ou totalement hydrogéné sur le cycle A (défini comme étant le cycle insaturé porteur du méthyle en position 9 dudit noyau dans le tétrahydrocannabinol), substitué ou non à un des endroits suivants du noyau :

- *En position 1 par une fonction hydroxyle, estérifiée ou non, ou une fonction alkoxy.*
- *En position 2 ou 4 par une fonction carboxyle*
- *En position 3 par un substitut adamantyle ou par une chaîne alkyle, alkényle, alkynyle cyanoalkyle, haloalkyle, cyanoalkynyle, haloalkynyle, alkoxy, que cette chaîne soit elle-même substituée ou non par un ou plusieurs substitués alkyle, cycliques ou non, hétérocycliques ou non, que ces cycles ou hétérocycles soient eux même saturés ou non),*
- *En position 9 par une fonction cétone, alkyle, hydroxyalkyle ou alkoxy.*

Dont notamment (les substances suivies d'un astérisque ont déjà été inscrites à la liste des stupéfiants le 13 juin 2023) :

CBN (Cannabinol)

*HHC**

HHCO (=HHC acétate)**

*HHCP**

HHCPPO (= HHCP acétate)

THCP

THCa

2- Liste de substances à ajouter à la liste des stupéfiants :

Les substances suivantes sont inscrites à la liste des stupéfiants

Cumyl Pegaclone =SGT 151

5F-Cumyl-Pegaclone

Cumyl-CH-Megaclone =SGT 270

Cumyl-4CN-BINACA

7APAICA

5F-7APAICA

Cumyl P7AICA

5F-Cumyl P7AICA

BZO-HEXOXIZID= MDA19

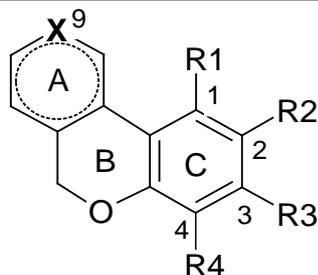
BZO-POXIZID= 5C-MDA19

H4CBD

H2CBD

SURV_VIG_DOC144

Schéma illustrant le classement générique :



Cycle A saturé ou insaturé partiellement ou complètement

Et / ou X est soit :

}C

}C=O

}C-OH

}C-R c'est-à-dire : }C-CH₃, }C-[CH₂]_n-CH₃

}C-ROH

}C-R-O-R'

Et/ou R1 est soit :

-OH

-O-R

-Ester

Et/ou R2 égal, et/ou R4 est soit :

-COOH

Et/ou R3 est soit :

-Adamantyle

-une chaîne alkyle, alkényle, alkynyle cyanoalkyle, haloalkyle, cyanoalkynyle, haloalkynyle, alkoxy, que cette chaîne soit elle-même substituée ou non par un ou plusieurs substitués alkyle, cycliques ou non, hétérocycliques ou non, que ces cycles ou hétérocycles soient eux même saturés ou non

IX. Bibliographie

- ¹ Potentiel d'abus et de dépendance des cannabinoïdes de synthèse. Données d'addictovigilance au 21/12/2015. Expert rapporteur [REDACTED] ANSM.2016
- ² [Arrêté du 31 mars 2017 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants - Légifrance \(legifrance.gouv.fr\)](https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000034372039).<https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000034372039>
- ³ Analyse des cas d'addictovigilance concernant le HHC au 11 mai 2023. Expert rapporteur [REDACTED]. ANSM.31 mai 2023
- ⁴ Inscription sur la liste des stupéfiants du HHC, HHCO et HHCP. ANSM. 12 juin 2023
- ⁵ Circulation d'herbe de cannabis adultérée avec des cannabinoïdes de synthèse. http://www.ofdt.fr/BDD/sintes/ir_19102020_Cannabis.pdf. OFDT. 2021
- ⁶ Vapoter les drogues, un usage à risques. Hamel-Senecal L., Philippe V., Chrétien B., Lechevrel M., Le Boisselier R. Therapies. 6(73) : 581. 2018
- ⁷ Silva NR, Gomes FV, Fonseca MD, Mechoulam R, Breuer A, Cunha TM, Guimarães FS. Antinociceptive effects of HUF-101, a fluorinated cannabidiol derivative. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. 79 (Pt B): 369–377. 2017
- ⁸ Morales P, Reggio PH, Jagerovic N. An Overview on Medicinal Chemistry of Synthetic and Natural Derivatives of Cannabidiol. Frontiers in Pharmacology. 8: 422. 2017
- ⁹ Debruyne D, Le Boisselier R. Emerging drugs of abuse: current perspectives on synthetic cannabinoids..Subst Abuse Rehabil. 6: 113-29. 2015
- ¹⁰ Hill MN, Gorzalka BB. Enhancement of anxiety-like responsiveness to the cannabinoid CB(1) receptor agonist HU-210 following chronic stress. Eur J Pharmacol. 24;499(3):291-5. 2004.
- ¹¹ Hill MN, Gorzalka BB. Pharmacological enhancement of cannabinoid CB1 receptor activity elicits an antidepressant-like response in the rat forced swim test. Eur Neuropsychopharmacol.15(6):593-9. 2005.
- ¹² Gilgun-Sherki Y, Melamed E, Mechoulam R, Offen D. The CB1 cannabinoid receptor agonist, HU-210, reduces levodopa-induced rotations in 6-hydroxydopamine-lesioned rats. Pharmacol Toxicol 93(2):66-70.2003
- ¹³ Leker RR, Gai N, Mechoulam R. Drug-induced hypothermia reduces ischemic damage : effects of the cannabinoid HU-210. Stroke.34(8) :2000-6. 2003
- ¹⁴ Cheer JF, Cadogan AK, Marsden CA et al. Modification of 5-HT2 receptor mediated behaviour in the rat by oleamide and the role of cannabinoid receptors. Neuropharmacology 38(4):533-41. 1999
- ¹⁵ Aviz-Amador A. Virtual screening using docking and molecular dynamics of cannabinoid analogs against CB1 and CB2 receptors. Comput Biol Chem. 95:107590. 2021
- ¹⁶ Nye JS, Seltzman HH, Pitt CG et al. High-affinity cannabinoid binding sites in brain membranes labeled with [3H]-5'-trimethylammonium delta 8-tetrahydrocannabinol. J. Pharmacol Exp Ther. 234 (3) 784-791. 1985

-
- ¹⁷ Andersson DA et al. TRPA1 mediates spinal antinociception induced by acetaminophen and the cannabinoid $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol. *Nat Commun.* 22;2:551.2011
- ¹⁸ Ujvary I et al. Hexahydrocannabinol (HHC) and related substances. Technical report. EMCDDA. 2023.
- ¹⁹ Reggio PH, Greer KV and Cox SM/ The importance of the orientation of the C9 substituent to cannabinoid activity. *J. Med. Chem.* 32 : 1630-1635. 1989
- ²⁰ Nikas SP. Novel 1',1'-chain substituted hexahydrocannabinols: 9 β -hydroxy-3-(1-hexyl-cyclobut-1-yl)-hexahydrocannabinol (AM2389) a highly potent cannabinoid receptor 1 (CB1) agonist. *J Med Chem.* 14;53(19):6996-7010. 2010
- ²¹ Kulkarni S. Novel C-Ring-Hydroxy-Substituted Controlled Deactivation Cannabinergic Analogues. *J Med Chem.*59(14): 6903–6919. 2016
- ²² Filer NC. Letter to the Editor: On the Reluctant Decarboxylation of THCA-B Cannabis Cannabinoid Res. 6(5):446-448. 2021
- ²³ Hanuš LO, Meyer SM, Eduardo Muñoz E et al. Phytocannabinoids: a unified critical inventory. *Nat Prod Rep.*23;33(12):1357-1392. 2016
- ²⁴ Thakur, G. A., et al. Novel adamantyl cannabinoids as CB1 receptor probes. *Journal of Medicinal Chemistry* 56(10): 3904-3921.2013
- ²⁵ Järbe Torbjörn UC et al. A High Efficacy Cannabinergic Ligand (AM4054) used as a Discriminative Stimulus: Generalization to other Adamantyl Analogs and $\Delta 9$ -THC in Rats . *Pharmacol Biochem Behav.* 148: 46–52.2016
- ²⁶ Gaoni Y, Mechoulam R. The iso-tetrahydrocannabinols. *Isr. J. Chem.* 6, 679-690. 1968
- ²⁷ Bisogno T, Hanuš L, De Petrocellis L., et al. Molecular targets for the non-psychotropic plant cannabinoid, cannabidiol, and some of its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and hydrolysis of the endocannabinoid anandamide. *Brit. J. Pharmacol.* 134, 845-852. 2001.
- ²⁸ Hanuš L, Tchilibon, S, Ponde D. E. et al. Enantiomeric Cannabidiol Derivatives: Synthesis and binding to Cannabinoid Receptors. *Org. Biomol. Chem.* 3, 1116-1123.2005.
- ²⁹ Fride E, Ponde D, Breuer A, Hanuš L. Peripheral, but not central effects of cannabidiol derivatives: mediation by CB1 and unidentified receptors. *Neuropharmacology.*48, 1117-1129.2005
- ³⁰ Ben-Shabat S, O Hanus L, Katzavian G, Gallily R. New cannabidiol derivatives: synthesis, binding to cannabinoid receptor, and evaluation of their antiinflammatory activity. *J Med Chem.* 9;49(3):1113-7. 2006
- ³¹ Kozela E, Haj C, Hanuš L, Chourasia M, et al. HU-446 and HU-465, Derivatives of the Non-psychoactive Cannabinoid Cannabidiol, Decrease the Activation of Encephalitogenic T Cells. *Chem Biol Drug Des.* 87(1):143-53. 2016
- ³² Fride E, Ponde D, Breuer A, Hanus L. Peripheral, but not central effects of cannabidiol derivatives: mediation by CB(1) and unidentified receptors. *Neuropharmacology.* 48(8):1117-29. 2005.
- ³³ Harvey DJ and Brown NK. In vitro metabolism of the equatorial C11-methyl isomer of hexahydrocannabinol in several mammalian species. *Drug metabolism and disposition.* 19 (3) 714-716. 1991

-
- ³⁴ Harvey DJ, Martin BR and Paton WDM. Identification of metabolites of Δ^1 - and $\Delta^1(6)$ -tetrahydrocannabinol containing a reduced double bond. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 29(8) :495-497. 1977
- ³⁵ Le Boisselier R, Alexandre J, Lelong-Boulouard V, Debruyne D. Focus on cannabinoids and synthetic cannabinoids. *Clin Pharmacol Ther*. 101(2):220-229. 2017
- ³⁶ Naik Bukke V, Archana M, Villani R, et al. Pharmacological and Toxicological Effects of Phytocannabinoids and Recreational Synthetic Cannabinoids: Increasing Risk of Public Health. *Pharmaceuticals (Basel)*. 14(10): 965. 2021
- ³⁷ Roque-Bravo R, Silva RS, Malheiro RF et al. Synthetic Cannabinoids: A Pharmacological and Toxicological Overview. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 63:187-209.2023
- ³⁸ Alexandre J, Debruyne D, Coquerel A, Le Boisselier R Comment on "A Unique Case of Cardiac Arrest following K2 Abuse". *Case Rep Cardiol*, 2015:739149. 2015
- ³⁹ Pacher P, Steffens S, Haskó G, et al. Cardiovascular effects of marijuana and synthetic cannabinoids: the good, the bad, and the ugly. *Nat Rev Cardiol*. 15(3):151-166. 2018
- ⁴⁰ Gala Z, Kravchenko T, Volk L, Chatani P, Kar R, Choron R L. Subcutaneous Emphysema, Pneumothorax, Pneumomediastinum, and Pneumoperitoneum Following Synthetic Cannabinoid Toxicity in an Incarcerated Man. *Am Surg*. 2022. Online ahead of print.
- ⁴¹ Darke S, Duflou J, Farrell M, Peacock A, Lappin J. Characteristics and circumstances of synthetic cannabinoid-related death. *Clin Toxicol (Phila)*. 58(5):368-374. 2020
- ⁴² Koller VJ, Auwärter V, Grummt T et al. Investigation of the in vitro toxicological properties of the synthetic cannabimimetic drug CP-47,497-C8. *Toxicol Appl Pharmacol*. 277(2):164-71. 2014
- ⁴³ Koller VJ, Ferk F, Al-Serori H, et al. Genotoxic properties of representatives of alkylindazoles and aminoalkyl-indoles which are consumed as synthetic cannabinoids. *Food Chem Toxicol*. 80:130-136. 2015.
- ⁴⁴ Gilbert MT, Sulik KK, Fish EW et al. Dose-dependent teratogenicity of the synthetic cannabinoid CP-55,940 in mice. *Neurotoxicol Teratol*. 58:15-22. 2016.
- ⁴⁵ Sun X, Dey SK. Synthetic cannabinoids and potential reproductive consequences. *Life Sci*. 27;97(1):72-7. 2014
- ⁴⁶ Munger, K. R., Jensen, R. P. and Strongin, R. M. Vaping cannabinoid acetates leads to ketene formation. *Chemical Research in Toxicology*, 35(7), pp. 1202-1205. 2022
- ⁴⁷ Casati S, Rota P, Bergamaschi R.F et al. Hexahydrocannabinol on the Light Cannabis Market: The Latest "New" Entry. *Cannabis Cannabinoid Res*. Nov. 2023. Online ahead of print.
- ⁴⁸ Tanaka R., Kikura-Hanajiri R. Identification of hexahydrocannabinol (HHC), dihydro-iso-tetrahydrocannabinol (dihydro-iso-THC) and hexahydrocannabiphorol (HHCP) in electronic cigarette cartridge products. *Forensic Toxicol*. June 2023. Online ahead of print.
- ⁴⁹ www.THCP.fr. site de vente en ligne. Consulté le 16/10/23
- ⁵⁰ www.royalqueenseeds.fr. Site de vente en ligne. Consulté le 16/10/2023
- ⁵¹ www.h2CBD!fr site de vente en ligne. Consulté le 16/10/2023
- ⁵² <https://H4cbd.paris>. Site de vente en ligne. Consulté le 16/10/2023.
- ⁵³ <https://www.nativus.fr>. consulté le 17/10/2023.

⁵⁴ <https://deltamunchies.com/how-to-dab-thca-dos-and-donts-of-dabbing-thca/> [How to Dab THCA: Do's and Don'ts of Dabbing THCA - Delta Munchies](#). Consulté le 17/10/2023.

⁵⁵ Bajtel A et al. The Safety of Dronabinol and Nabilone: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Pharmaceuticals (Basel)*, 14;15(1):100.2022

⁵⁶ Rossheim ME, LoParco CR, Henry D et al. Delta-8, Delta-10, HHC, THC-O, THCP, and THCV: What Should We Call These Products? *J Stud Alcohol Drugs*. May 2023;84(3):357-360.2023

⁵⁷ Xu JJ, Diaz P, Astruc-Diaz F, Craig S, Munoz E, Naguib M. Pharmacological Characterization of a Novel Cannabinoid Ligand, MDA19, for Treatment of Neuropathic Pain. *Anesthesia and Analgesia*. 111 (1): 99–109.2010

⁵⁸ Gonçalves de Araujo KR, Fabris AL, Neves LF jr et al. The mystery behind the apprehensions of the selective cannabinoid receptor type-2 agonist BZO-HEXOXIZID (MDA-19) as a drug of abuse. *Forensic Toxicology*. 41, 142–150. 2023