

# RAPPORT D'ENQUETE D'ADDICTOVIGILANCE HORS MEDICAMENT

## Analyse des cas d'addictovigilance concernant le HHC au 11 mai 2023 (version 1)

### Substance(s)

Référence de l'enquête	Version 1 du 31/05/2023
Date d'ouverture de l'enquête	Mai 2023
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 Nancy Grand-est et BFC
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)	néant
Période couverte par le rapport	Données disponibles jusqu'au 11/05/2023

## Table des matières

ABREVIATIONS .....	3
RESUME .....	4
I. Introduction.....	5
II. Généralités sur la(les) substance(s) .....	5
A. Chimie .....	12
1. Le HHC .....	12
2. Composés assimilés au HHC retrouvés en disponibilité sur Internet .....	13
3. Autres remarques importantes .....	13
B. Données de pharmacologie.....	15
C. Toxicologie y compris les réactions défavorables chez l'Homme.....	22
III. Contexte/Objectifs/Périmètres.....	23
IV. Méthodes.....	23
V. Résultats .....	24
A. Données issues du réseau d'addictovigilance.....	24
1. Notifications spontanées (NotS) et Divers Autres Signaux (DivAS) .....	24
2. Outils spécifiques/enquêtes annuels du réseau d'addictovigilance.....	26
B. Données de la littérature .....	26
1. Épidémiologie de l'usage, de l'abus et du potentiel de dépendance de la substance .....	26
2. Case reports.....	27
C. Données Internet.....	27
D. Contrôles / Classements et leurs impacts .....	30
E. Utilisation thérapeutique et industrielle .....	30
F. Production, consommation et commerce international .....	30
G. Fabrication illicite, commerce illicite et informations connexes .....	31
VI. Discussion des résultats.....	31
VII. Conclusion du CEIP-A rapporteur .....	32
VIII. Annexes / Documents d'intérêt.....	34
Aide à l'occultation des rapports d'addictovigilance (hors médicament) .....	41
IX. Bibliographie.....	42

## ABREVIATIONS

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

# RESUME

## Introduction

Depuis quelques mois, des dérivés cannabinoïdes dits d'hémisynthèse apparaissent dans les données d'addictovigilance dont certains signaux marquants et répondants 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.

Dans ce contexte de phénomène émergent sur le territoire national, un état des lieux des données du réseau d'addictovigilance est demandé dans les plus brefs délais.

## Méthode

Les données de la littérature ont été recherchées via une requête Pubmed, Scholar google ou Embase. Les données d'addictovigilance ont été requêtées en base nationale le 11 mai 2023. Une surveillance des nouveaux cas particulièrement graves après cette date a été effectuée par l'ANSM en vue de maintenir une alerte en temps réel, si nécessaire.

Vu le caractère récent du phénomène, les outils DRAMES et soumission chimique n'ont pas été interrogés, seules les données OPPIDUM 2022 ont été incluses.

Les données de l'EMCDDA, publiées dans un rapport paru en avril 2023 nourrissent la présente expertise.

## Principaux résultats et discussion

L'apparition de hexahydrocannabinol (HHC) est un phénomène très récent qui prend de l'ampleur depuis l'été 2022 en Europe et en France sous des formes d'emblée très diversifiées et marketées et disponibles facilement sur Internet, souvent portés par la vente en ligne de CBD.

Les publications les plus récentes et les explorations, *in vitro* comme *in vivo* chez l'Animal, vont dans le même sens d'un effet cannabinoïdique du HHC et de ses deux dérivés actuellement proposés à la vente en ligne sur le marché des produits dits récréatifs, pointés dans ce rapport : le HHC-acétate = HHCO et le hexahydrocannabinol = HHCP.

Les données convergent pour dire que cet effet serait, au plus, de l'ordre de celui obtenu par consommation de THC, à doses équivalentes.

Les teneurs alléguées de ces produits en HHC sont très importantes (parfois avec de promesses de teneurs à 99 %). Ces teneurs élevées sont confirmées par l'analyse de produit dans les données disponibles. Cliniquement, les effets délétères de ces produits sont encore peu connus, et le système français d'addictovigilance est le premier à notre connaissance à remonter des complications cliniques ayant nécessité un recours médical. Ces données, bien qu'encore peu nombreuses, laissent déjà entrevoir, malgré la nouveauté de phénomène en France, la possibilité de survenue d'effets psychiatriques, neurologiques et cardiovasculaires potentiellement graves et ce d'autant plus que les produits consommés ont des teneurs potentiellement très élevées en HHC. En France, à ce jour, il est établi à travers les cas d'addictovigilance que le HHC et le HHCP circulent sur le territoire national.

Une autre toxicité, théorique, mais dont le risque lié à la production démontrée de « kétènes » lors de la consommation d'esters acétique (HHCO, THCO) de ces produits par vape laisse entrevoir une toxicité pulmonaire similaire aux cas EVALI (atteinte pulmonaire aigue (ALI) associées à l'usage des cigarettes et au vapotage) 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, à ce jour non illégaux en France, et les problématiques sanitaires connexes (accidentologie par exemple), ne sauraient être inférieures à celle des produits contenant du THC.

## Conclusions

Un suivi de ce phénomène émergent doit être maintenu au-delà de 2023. Une information des professionnels d'une part, mais aussi du grand public semble nécessaire sur la réalité de ces produits et des risques liés à leur usage. Une inscription des composés principaux est proposée sur la liste des stupéfiants.

## I. Introduction

Depuis quelques mois, des dérivés cannabinoïdes dits d'hémisynthèse apparaissent dans les données d'addictovigilance dont certains signaux marquants et répondants à un critère de gravité en lien avec une prise en charge hospitalière.

Un rapport a été publié par l'EMCDDA en avril 2023 faisant état des données actuellement disponibles.

Dans ce contexte de phénomène émergent sur le territoire national, un état des lieux des données du réseau d'addictovigilance est demandé.

## II. Généralités sur la(les) substance(s)

Nom chimique

Nom(s) commun(s), nom(s) de rue / Synonyme(s)

Présentation du produit : *Présentation sous forme de poudre, liquide, couleur, etc.*

Modalité de consommation

Les dérivés de type **H**exa**H**ydro**C**annabinol (HHC), obtenus par synthèse, extraction ou synthèse à partir de produits extraits, peuvent se présenter sous différentes formes, disponibles sur Internet, sur des sites ouverts à tous, en langue francophone.

Par exemple, une simple recherche Internet avec les mots clés « HHC en ligne » permet un accès à de nombreux sites, souvent porteur du titre « CBD », proposant une offre de produits de type « HHC » très variés dans leur forme, composition alléguée.

La présence de certains termes « accrocheurs » (« HHC puissant ») ainsi que leur présentation (sommités fleuries de cannabis) suggèrent la possibilité à tout utilisateur potentiel d'obtenir un réel effet au moins similaire à celui du THC.

Les formes disponibles se sont multipliées extrêmement rapidement en quelques semaines, depuis l'herbe à fumer, jusqu'à des produits très élaborés et très « marketés » comme les e-liquides, en passant par des sprays, des huiles, des résines, des gommes (« gummies ») pouvant ressembler à des bonbons, dont les teneurs en HHC peuvent être très élevées.

## HHC

FLEURS HHC PUISSANTES

HUILES HHC PUISSANTES

RÉSINES HHC PUISSANTES

VAPES HHC PUISSANTE +

Gummies HHC

Spray HHC

## HHC

Vente de HHC puissant. Découvrez nos Fleurs de HHC, Huiles, Résines HHC, Vapes HHC, et Gummies HHC au meilleur prix du marché ! Livraison 24/48H Gratuite (sans minimum de commande). Le HHC est enrobé sur des produits à base de CBD.

Il y a 94 produits.

Trier par : Pertinence

**Pack** **PACK**  
**DECOUVERTE**



**HHC Pack Découverte**

★★★★★ (16 avis)

~~88,40€~~ **70,72 €**  
-20%

**Nouveau**



**Sticks HHC**

☆☆☆☆☆ (0 avis)

~~24,90€~~ **19,92 €**  
-20%



**Royal Skunk 30% HHC**

★★★★★ (38 avis)

A PARTIR DE  
~~5,00€/g~~ **3,50€/g**  
-30%



**Résine 30% HHC - Caramello  
HHC**

★★★★★ (10 avis)

A PARTIR DE  
~~4,00€/g~~ **3,00€/g**  
-25%

**Nouveau**



**Spray HHC 50ML - 20% HHC -  
Nature**

☆☆☆☆☆ (0 avis)

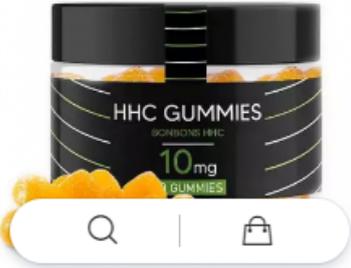
~~180,00€~~ **162,00 €**  
-10%



**HUILE HHC SAVEUR CHANVRE  
BIO**

★★★★★ (3 avis)

~~29,90€~~ **26,91 €**  
-10%

<p><b>Rupture de stock</b></p>  <p><b>Gummies 30mg HHC - Boite de 30 Gummies</b></p> <p>★★★★★ (3 avis)</p> <p><del>54,90€</del> <b>49,41 €</b></p> <p><b>-10%</b></p>	 <p><b>Gummies HHC Farmers - Pêche et Abricot</b></p> <p>★★★★★ (7 avis)</p> <p><del>29,90€</del> <b>26,91 €</b></p> <p><b>-10%</b></p>	 <p><b>Gummies HHC White Rabbit - Sachet de 2</b></p> <p>★★★★★ (5 avis)</p> <p><del>9,90€</del> <b>8,91 €</b></p> <p><b>-10%</b></p>
--	---	---

Les allégations de bienfaits sont multiples, et les produits proposés sont parfois associés à des arômes artificiels, entraînant un risque de diffusion d'usage important et rapide dans la population. Un exemple marquant est la mise en avant de produits aux effets aphrodisiaques allégués<sup>1</sup>.

Les offres concernant les autres dérivés, comme le HHCP par exemple, sont également apparues, portées probablement par le caractère « non illégal » de ces substances<sup>2</sup>. Le HHC-acétate ou HHCO, présenté comme une forme plus puissante de HHC est aussi proposé à la vente, sur des sites promouvant la vente de CBD, seul ou associé à d'autres formes de HHC<sup>3</sup> parfois même à d'autres phytocannabinoides, comme la résine « Kétama » associant différents dérivés de HHC et de cannabidiol (CBD), cannabigérol (CBG), cannabichromène (CBC) et de cannabinol (CBN)<sup>4</sup>.

Rupture de stock



## Vape 93% HHC Aphrodisiaques - Strawberry

Découvrez la première Vape HHC aux vertus Aphrodisiaques et relaxante, offrant une expérience qui augmentera vos performances et votre libido tout en réduisant le stress et le changement d'humeur.

Le Vape Pen à une concentration de 93% d'HHC Premium et contient 1ML soit environ 600 puffs.

**35,91 €** ~~39,90 €~~  
-10%

- 1 +

 Ajouter au panier

Rupture de stock

PROMO

15% DE REMISE SUPPLEMENTAIRE

AVEC LE CODE

**DISCOUNTER15** 



Produits de qualité sélectionnés avec soin



Livraison rapide, discrète & inodore



Paiement discret et 100% sécurisé

Exemple de produit « NUUD » contenant du HHC proposé à la vente pour obtenir un effet aphrodisiaque potentiel (version destinée aux femmes)<sup>1</sup>.

-50% sur tout le site :

CODE: MAI50



ACCUEIL FLEURS HHC RÉSINES HHC VAPE PEN HHC BONBONS HHC  
HHCP ▾ H4-CBD ▾ NOS PACKS WIKIHHC ▾



★★★★☆ 4 avis  
**Wax (HHCP)**

€28,90 EUR

STOCK ULTRA LIMITÉ

Quantité :

1G (28,90€/G)

2G (27,90€/G)

5G (26,90€/G)

10G (24,90€/G)

📅 Recevez entre le 12/05 et le 13/05

Ajouter au panier

39€ • LIVRAISON EN 24/48H • PAIEMENT SÉCURISÉ • LIV

Description ▾

Exemple d'offre Internet de produit contenant du HHC-P<sup>2</sup>.

Ne cherche plus... Nous avons la meilleure gamme de produits HHC de France !

A partir de 50€ d'achat, 2gr de fleurs de CBD offerts ET à partir de 80€ d'achat, 2gr de fleurs de HHC offerts !



Fleurs CBD Résines et Pollen CBD Huiles CBD Nos Packs E-Liquide

La boutique ▾ Blog



## Résine HHCP + HHCO Terminator

★★★★★ (4)

€13,90

Soit €13,90 / g

Taxes incluses. [Frais d'expédition](#) calculés à l'étape de paiement.

Poids

1g- HHCP + HHCO Terminator

2g- HHCP + HHCO Terminator

4g- HHCP + HHCO Terminator

6g- HHCP + HHCO Terminator

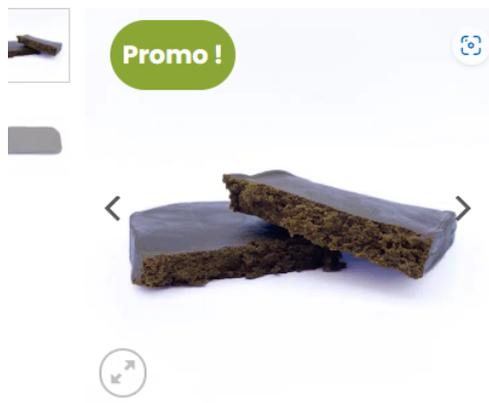
10g- HHCP + HHCO Terminator

20g- HHCP + HHCO Terminator

Quantité

Offre Internet HHCP+HHCO résine « terminator » ( www.shoptacbd.com)<sup>3</sup>

# Résine Ketama 4% HHCp + 6% HHC Co + 15% HHC



## Résine Ketama 4% HHCp + 6% HHC Co + 15% HHC

Ce **Kétama** contient du HHCp (4%), HHC Co (6%), HHC (15%) et 10% d'autres cannabinoïdes (CBD, CBG, CBC, CBN). Elle a un aspect gras et foncé et se caractérise par sa **saveur forte et âcre**.

**Arômes** : terre, bois, épices.

La combinaison de HHC, HHC Co (hexahydrocannabinol-O-acétate) et HHCp offre un **effet rapide et puissant**.

Il est fortement recommandé de commencer par un dosage faible pour cerner les effets.

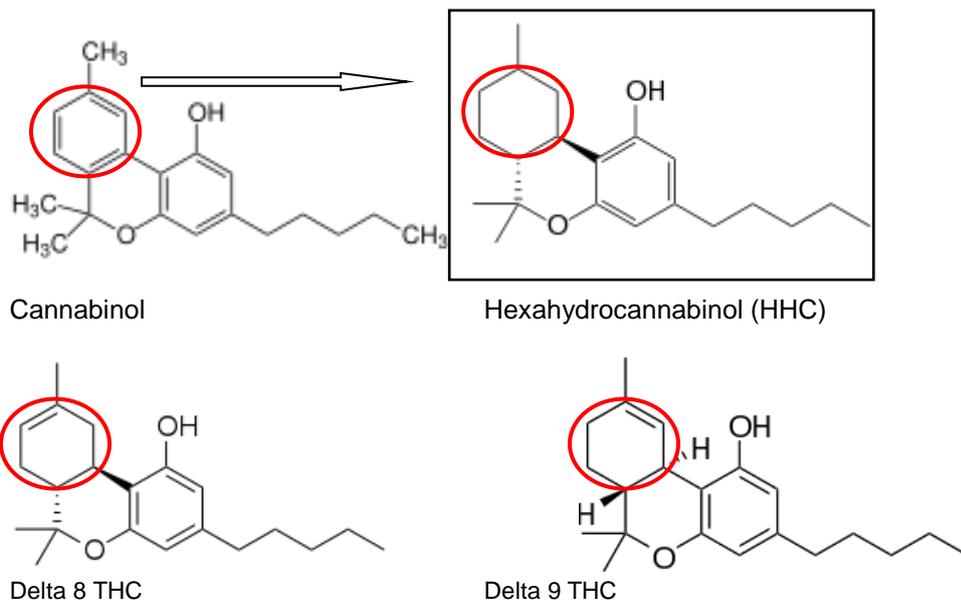
Offre Internet de résine « Kétama » associant différents dérivés de HHC, et de phytocannabioïdes : Cannabidiol, cannabigérol, cannabichromène et cannabinol<sup>4</sup>

## A. Chimie

### Structure chimique

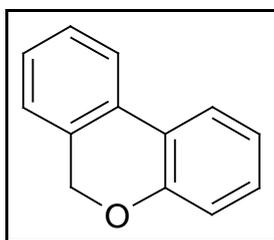
#### 1. Le HHC

Le HHC ou HexaHydroCannabinol (IUPAC (6aR,10aR)-6,6,9-triméthyl-3-pentyl-6a,7,8,9,10,10a-hexahydrobenzo[c]chromén-1-ol, CAS number du racémique : 6692-85-9), est un dérivé hexa-hydrogéné du cannabinoïde. Trois liaisons insaturées du squelette du cannabinoïde se retrouvent saturées. Le HHC est également chimiquement proche du THC (tetrahydrocannabinol, delta 9 comme delta 8-THC), qui peut être défini comme un dérivé tétra-hydrogéné du cannabinoïde.



Le HHC est issu de synthèse à partir de composés naturels (par exemple, par hydrogénation catalytique du THC), d'où le terme de composé héli-synthétique.

Tous ces composés ont un squelette chimique commun, le benzo[c]chromène (anciennement dibenzopyrane), plus ou moins hydrogéné.



Benzo[c]chromène (ou dibenzopyrane)

**Au final, ces composés de type HHC ou THC sont donc des tétrahydro ou hexahydro Benzo[c]chromène substitués et peuvent à ce titre être regroupés dans une famille chimique de cannabinoïdes à part entière, qui n'existe pas à l'heure actuelle dans l'arrêté de classement des cannabinoïdes de synthèse (expertise en cours de mise à jour, prévue fin septembre 2023).**

## 2. Composés assimilés au HHC retrouvés en disponibilité sur Internet

À la dernière consultation des sites de vente en ligne (24/05/2023) seuls deux dérivés présentés comme assimilés au HHC ont été retrouvés.

Il est important de noter que, parmi les composés présentés comme étant des phytocannabinoïdes les plus connus (cannabidiol, cannabigérol, cannabichromène...), le cannabinol (CBN) présente un noyau Benzo[c]chromène et est disponible à la vente en ligne. Nous nous limiterons ici aux dérivés portant un noyau hexahydroBenzo[c]chromène.

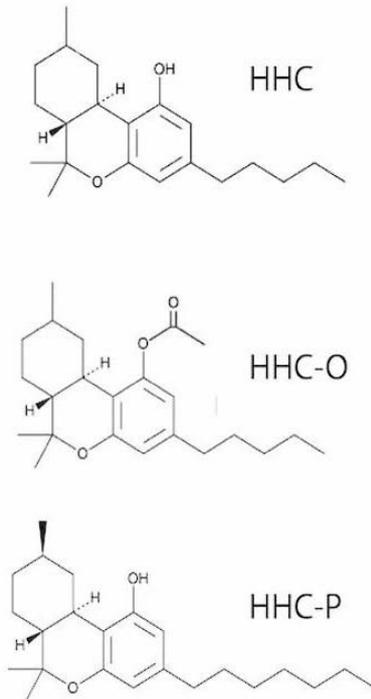


Figure 1. Molécules dérivées du HHC actuellement disponibles en achat en ligne sur des sites similaires à ceux proposant du HHC.

Les deux autres composés très similaires du HHC (noyau hexahydroBenzo[c]chromène) sont :

Le **HHC-O** ou «**HHC acétate**», qui est un ester du HHC de la fonction hydroxyle en position 1 (ethanoate de HHC) (pas de *cas number* retrouvé).

Le **HHC-P** ou **hexahydrocannabiphorol** (diffère du HHC par une chaîne latérale n-heptyle en position 3 au lieu d'une chaîne n-pentyle).

## 3. Autres remarques importantes

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 :

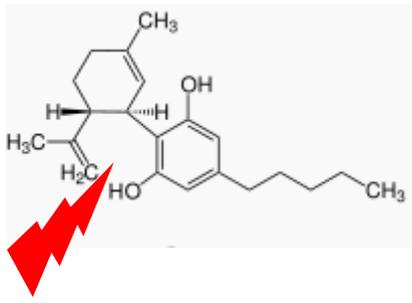


Figure2.Cannabidiol (CBD) : localisation de l'ouverture du cycle

NB 2 : Les travaux, récents, de Radwan MM<sup>5</sup> et collaborateurs illustrent, à travers quelques exemples que d'autres dérivés du Benzo[c]chromène existent dans la recherche scientifique. Ceux-ci possèdent des activités et des sélectivités variables sur les récepteurs CB1 ou CB2 et ont des effets cannabinoïdes variables (quand ceux-ci sont connus, via des études chez l'Animal, ce qui n'est pas toujours le cas) :

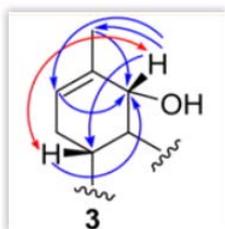
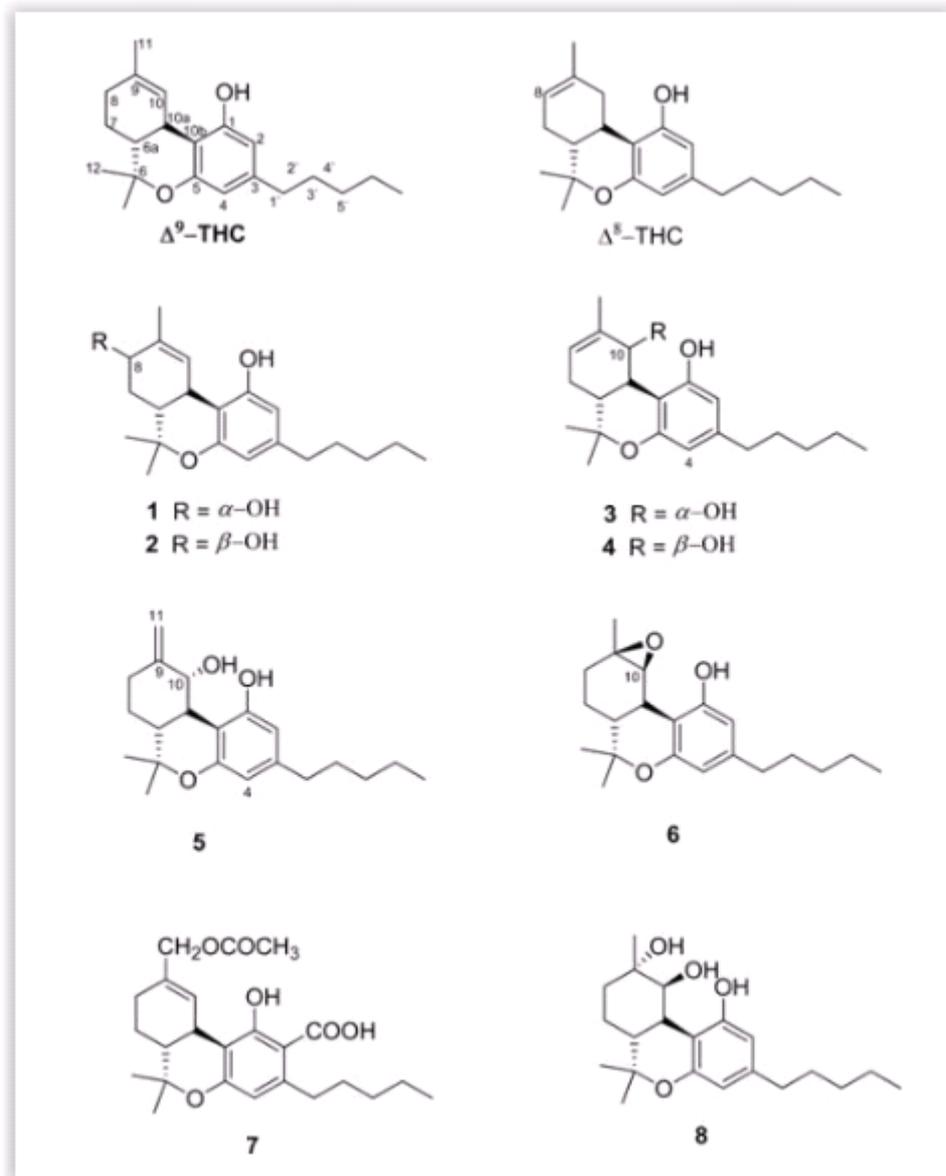


Figure 3. Affiliations de différents composés entre eux, extrait de Radwan MM, Isolation and Pharmacological Evaluation of Minor Cannabinoids from High-Potency *Cannabis sativa*, J Nat Prod. 2015<sup>5</sup>.

**NB 3 :** Certains composés très proches du HHC (même noyau hexahydrobenzo[c]chromène), les LYR-analogues, ont fait l'objet de recherches pour leur activité anticancéreuse. Dans leurs travaux, ceux-ci ont étudié l'affinité *in vitro* sur les récepteurs centraux CB1 des composés leur semblant les plus prometteurs à travers leurs recherches et concluent à une absence d'affinité CB1 ou à une affinité faible (mais pas nulle), *in vitro*, en particulier pour le composé LYR-7 ou LYR-8.<sup>6</sup> Nous n'avons pas retrouvé de données de la littérature explorant une action cannabino-mimétique chez l'Animal ou chez l'Homme de ces composés. Une activité cannabino-mimétique ne peut donc être exclue.

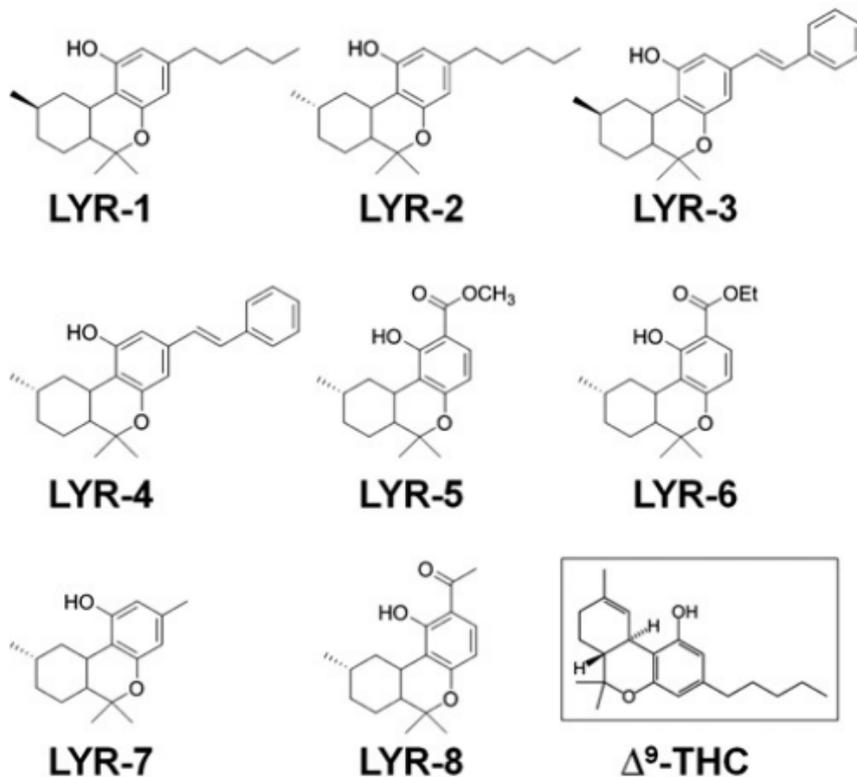


Figure 4. Composés LYR-analogues du HHC (Thapa D et al, 2011)<sup>6</sup>

**NB4 :** De nombreuses autres substances dont le squelette est commun au HHC, existent à l'état naturel dans des plantes du genre cannabis (cannabiripsol<sup>7</sup>) ou dans des plantes d'une toute autre famille comme le machaeriol et substitués, présent dans des plantes du genre *Machaerium* sp.<sup>8</sup>

## B. Données de pharmacologie

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.

### 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.<sup>9</sup>

### **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  $\Delta$ 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).<sup>10</sup>

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).<sup>11</sup>

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.<sup>12</sup>

### **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 Edery 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 méthyle 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.<sup>13</sup>

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.

Mouse body temperature	mixture	ED <sub>50</sub> = 4.02 mg/kg <sup>b</sup>	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	9β 9α	1 mg/kg 1 mg/kg	inactive inactive	EISOhly et al., 1984
<b>11-Hydroxyhexahydrocannabinol</b>				
Rat discrimination study training drug: Δ <sup>9</sup> -THC	9β 9α	ED <sub>50</sub> = 0.44 mg/kg <sup>c</sup> ED <sub>50</sub> = 2.16 mg/kg <sup>c</sup>	3.5 0.5	Järbe et al., 1986
Pigeon discrimination study training drug: Δ <sup>9</sup> -THC	9β 9α	ED <sub>50</sub> = 0.02 mg/kg <sup>d</sup> ED <sub>50</sub> = 1.72 mg/kg <sup>d</sup>	8.0 0.1	Järbe et al., 1986

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

<sup>b</sup> Calculated from respective molar doses given as 27.1, 21.0, and 12.7 μmol/kg in the original publication.

<sup>c</sup> Test onset 0.5 hours after injection.

<sup>d</sup> Test onset 1.5 hours after injection.

Figure 6 . Résumé des données pharmacologiques chez l'animal du HHC (dont épimères) et du 11 OH-HHC.<sup>13</sup>

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).

### **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 Delta8). Ce rapport cite par exemple Martin et al, 1987 qui ont démontré un effet cannabinomimétique 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.

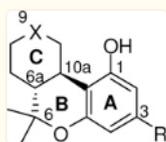
L'incubation de dérivés estérifiés en position 1 confirme une action estérase des microsomes hépatiques, *in vitro*.<sup>12</sup>

#### **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.<sup>14</sup>

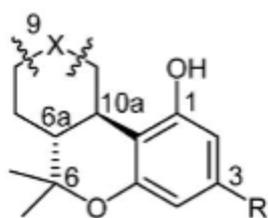
Affinities (K<sub>i</sub>) of Hexahydrocannabinol Analogs for rCB1 and mCB2 Cannabinoid Receptors (95% Confidence Limits).



compd	X	R	rCB1 (K <sub>i</sub> , nM) <sup>a</sup>	mCB2 (K <sub>i</sub> , nM) <sup>a</sup>	mCB2/rCB1
1h			333	265	0.8
1b			2.2 <sup>b</sup>	1.8 <sup>b</sup>	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 7. Affinités de certains dérivés C 3 substitués du THC, HHC ou de la nabilone (Nikas SP et coll)

Kukami S et coll, en 2016<sup>15</sup> 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 <sub>i</sub> nM] <sup>d</sup>			mouse plasma rat plasma	
			rCB1	mCB2	hCB2	t <sub>1/2</sub> (min) <sup>d</sup>	t <sub>1/2</sub> (min) <sup>d</sup>
3g			0.7 <sup>b</sup>	0.2 <sup>b</sup>	0.5 <sup>c</sup>	ND	ND
2a			0.3 ± 0.1 <sup>d</sup>	2.1 ± 1.1 <sup>d</sup>	1.7 ± 0.4 <sup>d</sup>	12.4 <sup>d</sup>	120 <sup>d</sup>
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 8. Action in vitro et chez l'animal d'autres dérivés hexa- ou tetra- hydrobenzochromène. <sup>15</sup>

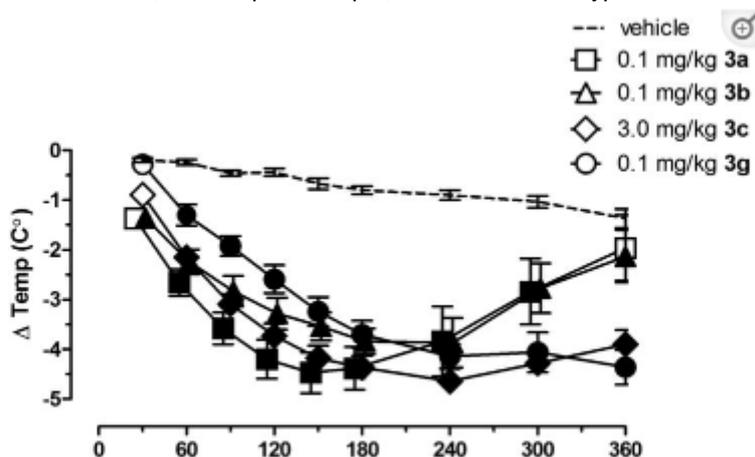
Certains de ceux-ci ont montré une efficacité cellulaire (inhibition de l'accumulation de l'AMPc) :

CB1/CB2 Functional Potencies (EC<sub>50</sub>) of Selected C9- and C11-Hydroxy-Substituted Cannabinoid Analogues

compd	EC <sub>50</sub> , nM, <sup>d</sup> E <sub>(max)</sub> (%) <sup>b</sup> 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 8a. Activité cellulaire CB1/CB2 médiée de certain dérivés hexa- ou tetra- hydrobenzochromène. <sup>15</sup>

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- $\Delta^8$ -THC-DMH (3g), and 3c at different times after injection. The doses selected were the lowest doses that decreased temperature by  $\geq 4$  °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 8b. Exemple de réponse physiologique (hypothermie) induite chez l'animal par certains hexa- ou tetra-hydrobenzochromène. <sup>15</sup>

Des dérivés du HHC portant un substitut adamantyl en C3 ont montré un effet CB1 parfois de type full agoniste. <sup>16</sup>

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. <sup>17</sup>

**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.**

### 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. <sup>18</sup>

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. ont 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.

De plus, la très grande parenté structurale entre le HHC et le THC laisse à penser à une positivation 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 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 cannabinoïdique chez l'Animal.

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

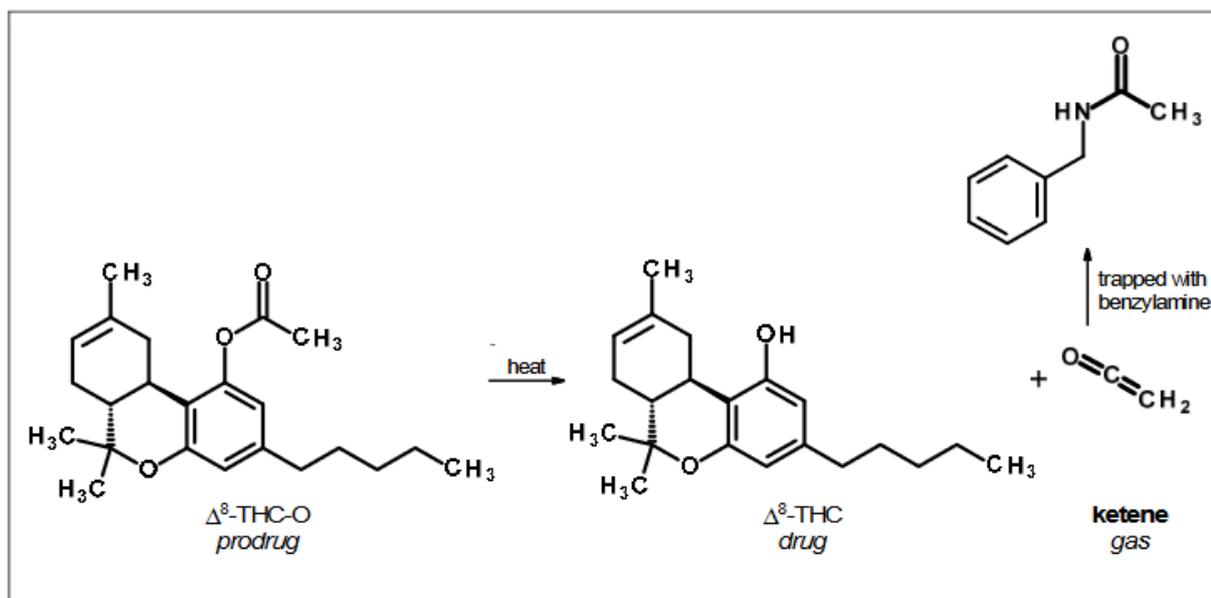
À ce jour (24/05/23), nous n'avons pas retrouvé de données spécifiques sur les effets délétères en lien avec la consommation de HHC, HHCO ou HHCP (case reports).

### **IMPORTANT**

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 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 cétènes (« 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 cétènes suspectés comme responsables d'atteintes pulmonaires graves.<sup>12</sup>**

**Munger et collaborateurs ont démontré la formation de ces composés cétènes en 2022 à partir de delta8 THC acetate dans le e-liquide vapoté.<sup>19</sup>Ce risque de toxicité pulmonaire avec les dérivés de type HHC acétate vapotés reste théorique à ce stade nécessite d'être surveillé de près.**



### III. Contexte/Objectifs/Périmètres

Depuis quelques mois, des dérivés cannabinoïdes dits d'hémisynthèse apparaissent dans les données d'addictovigilance dont certains signaux marquants et répondants 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 est demandé.

Cette étude vise à :

- Caractériser le phénomène de consommation de ces dérivés cannabinoïdes d'hémisynthèse de type HHC, ainsi que les produits concernés.
- De dresser un premier point sur les cas remontés en addictovigilance, dont les impacts cliniques.
- Fournir aux autorités sanitaires les éléments permettant d'évaluer la pertinence ou non de classement de ces dérivés en France.
- Proposer des mesures de prévention.

### IV. Méthodes

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

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 limites 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 11/05/2023.

Les DIVAS non saisies en base nationale d'addictovigilance ont été demandées aux centres le 11/05/2023. Ne sont incluses à ce rapport que les DIVAS reçues 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 limites de date.

- 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)

##### NOTS

Au total, 17 notifications ont été saisies en base nationale d'addictovigilance au 11/05/2023 : 16 concernent le HHC et 1 le HHCP (hexahydrocannabiphorol).

Parmi ces notifications, 4 ont été saisies par les centres en **2022** et 13 **entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 11 mai 2023**.

Le caractère très récent de ce phénomène (les premiers cas nationaux sont remontés au réseau fin septembre/ début octobre 2022).

##### Répartition géographique

Les cas ont été enregistrés par le centre de :

Bordeaux ( ), Paris ( ), Caen, Lyon, Marseille et Nantes ( ) et Nancy ( )

On ne peut donc pas dire qu'une région soit plus épargnée qu'une autre, devant le caractère émergent de ces toutes premières remontées et considérant la sous notification importante des cas, y compris des cas graves, en addictovigilance.

##### **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 et l'âge des usagers sont renseignés dans tous les cas (n=17).

Le sex-ratio (H/F) est de 17.

L'âge moyen est de 34,9 +/- 14,4 ans, extrêmes [ ] ans.

La médiane est de 31 ans.

Seuls 2 cas concernent des mineurs ( )

1 cas concerne un sujet âgé de plus de 65 ans à visée antalgique ( )

##### Caractérisation de l'usage

##### *Effets recherchés*

Les effets et le but de cette consommation est remarquablement diverse : 5 cas renseignés sur 17.

##### **2 à visée auto substitutive (de cannabis)**

1 en vue d'induire / améliorer le sommeil

1 à visée antalgique

1 dans un cadre expérimental (profil d'utilisateur de type « psychonaute »)

##### *Modalités de consommation (voie d'administration), consommation associée, etc.*

14 cas / 17 sont renseignés quant à la voie de consommation : dans la majorité des cas, le mode de consommation du HHC suit celui du cannabis :

- voie inhalée (dont vape) 10/14,
- orale 3/14,
- à noter un cas d'usage sublingual.

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)

#### Consommation(s) associée(s)

Des produits consommés associés aux dérivés HHC ont été codés dans 6 sur 17 cas et codés en base nationale d'addictovigilance comme possiblement co-responsables des effets codés sont (nombre de citations) :

Cannabidiol (CBD) ( )  
Cannabis ( )  
Alcool ( )  
Tétrahydrocannabinol (THC) ( )  
Opiacés médicamenteux : ( )

#### Risques cliniques identifiés liés à l'usage

Suivant la classification MEDDRA (v 25.1) les effets codés ou signalés dans les cas remontés en base nationale sont répartis ainsi (nombre de citations)

#### Effets neurologiques (n = 8)

*Asthénie/ somnolence/ ralentissement idéomoteur* ( )  
*Dysarthrie* ( )  
*Vertige* ( )  
*Céphalée* ( )

#### Effets psychiatriques (n = 7)

*Anxiété / angoisse* ( )  
*Sensation d'ébriété* ( )  
*Déréalisation* ( )  
*Euphorie* ( )  
*Confusion mentale* ( )

#### Effets oculaires n= 4

*Trouble visuel / mydriase* ( )  
*Photophobie* ( )

#### Effets cardiovasculaires

*Palpitation/ tachycardie* ( )  
*HTA* ( )  
*Choc cardiogénique sur cardiomégalie* ( ) (atcd alcool 100g/j) \* ( )

#### Effets gastrointestinaux

*Vomissements / nausées* ( )  
*Xérostomie* ( )  
*Douleur abdominale* ( )

#### Problème de produit

*Problème de substitution du produit* ( )

#### Effets musculo squelettique

*Trismus* ( )

#### Effets respiratoires, thoraciques et médiastinaux

*Dyspnée* ( )

Les premiers cas analysés d'addictovigilance mettent en évidence un usage par voie inhalée majoritaire (dont la vape).

Près de la moitié (8 cas sur 17) 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.

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

Il convient de noter que des effets cardiovasculaires sont déjà soulignés 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.

*Note :*

*Une nouvelle requête a été faite le 30/05/2023 incluant les cas reçus du 22/05 au 29/05 : 4 nouveaux cas ont été remontés en base nationale, dont 1 cas grave (JH, [REDACTED] douleur thoracique avec test urinaire « cannabis » positif)*

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

Peu de données sont encore disponibles dans les outils.

Seul l'outil OPPIDUM rapporte, 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] 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] 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] 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] .

### *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.<sup>12</sup> 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

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.

Au moins deux autres composés similaires au HHC ont été identifiés sur le territoire Européen : l'Hexahydrocannabinol (ou HHCP) et le « HHC acétate » ou (HHCO).

En France, à ce jour (31/05/2023) seuls les usages de HHC et de HHCP ( [REDACTED] ) ont été signalés en AddictoVigilance en France. Toutefois, la facilité d'accès en ligne des produits ne laisse que peu de doutes quant à un usage probable de HHCO sur le territoire national.

## 2. Case reports

Nous n'avons pas retrouvé de cas d'usage publié dans la littérature à ce jour (30/05/2023).

### C. Données Internet

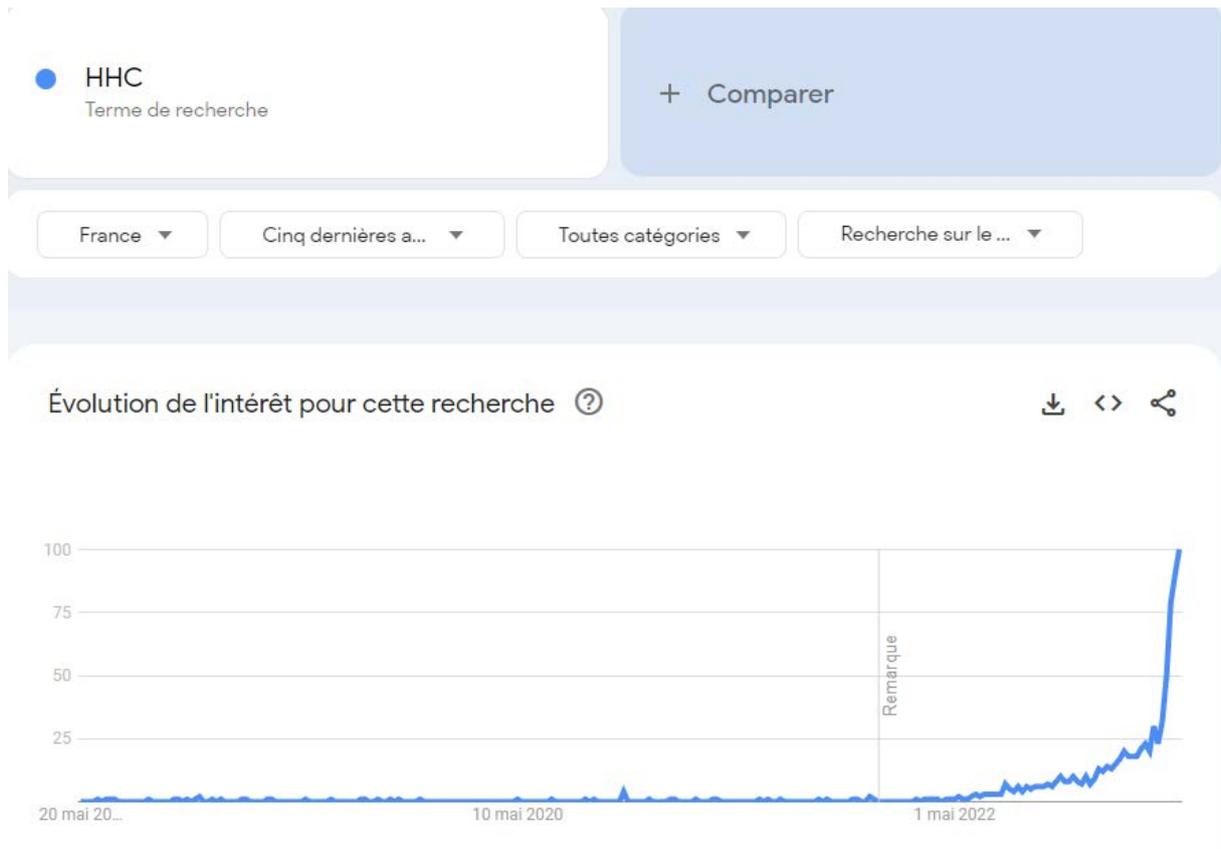
De très nombreux sites en langue francophones se sont fait jour, incluant même le terme « HHC » dans leur adresse Internet.

Sur les forums d'utilisateurs francophones, des échanges apparaissent depuis mi-2022 (dès 2021 sur des forums anglosaxons), avec une nette intensification des occurrences Internet depuis début 2023, les avis / interrogations montrent clairement un intérêt d'une molécule « légale », aux effets similaires du THC ou plus faibles (la grande diversité des formes à la vente et des teneurs, même des teneurs annoncées pouvant expliquer la diversité des effets).

[REDACTED]

[REDACTED]

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.



L'ensemble du territoire national est touché par ces recherches en ligne, même si une grande moitié nord semblait un peu plus impactée.

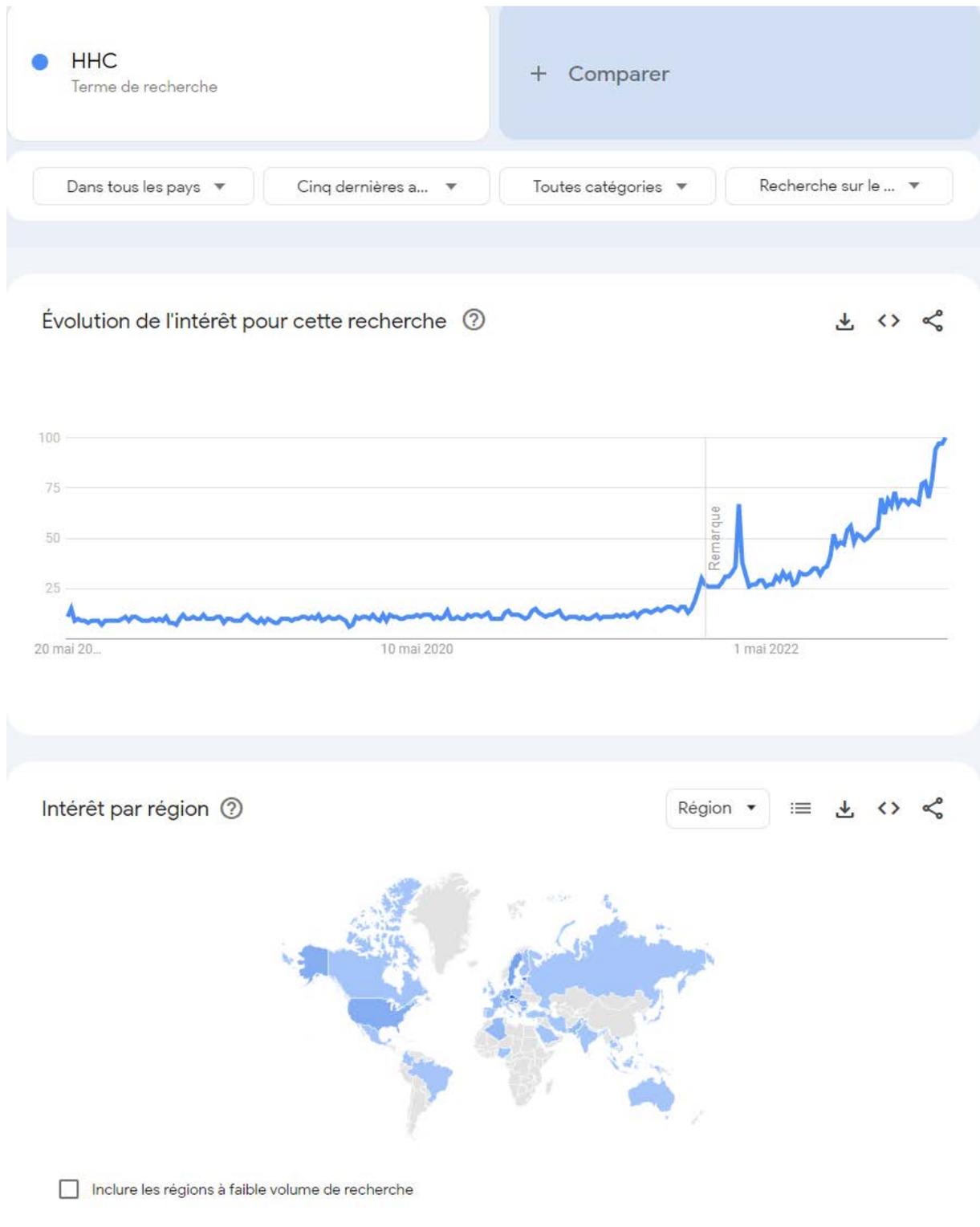
### Recherches par région ⓘ

Région ▼



Données google trend© internationales :

SURV\_VIG\_DOC144



Au niveau international, les occurrences de recherche sur le terme « HHC » confirment ce que l'on retrouve sur les fora, à savoir, un intérêt accru dès la fin 2021, avec un intérêt accru depuis l'été 2022.

À ce jour (16/05/2023), il semble qu'il y ait encore très peu de recherches Internet sur les dérivés proches : « HHCO », « HHCP »... aussi bien en France que dans les données internationales.

## D. Contrôles / Classements et leurs impacts

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° 1920/2006.

12

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

### Pays où 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

-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)

### Autres pays

-en Croatie, HHC HHC acétate et dérivés analogues sont contrôlés de façon « automatique des dibenzopyranes (NB de l'auteur 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 cannabinol (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 contrôlés 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 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.<sup>20</sup>

### G. Fabrication illicite, commerce illicite et informations connexes

Le rapport de l'EMCDDA, reprenant des publications parfois très anciennes (de 1940 à 1967) 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 benzène 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

L'apparition de dérivés de HHC est un phénomène très récent qui prend de l'ampleur depuis l'été 2022 en Europe et en France.

Les données scientifiques sont parcellaires et inhomogènes, parfois très anciennes, elles peuvent être sujettes à discussion (pureté des produits disponibles à l'époque, moyens expérimentaux limités, etc.).

Quoiqu'il en soit, les publications les plus récentes et les explorations, *in vitro* comme *in vivo* chez l'Animal, vont dans le même sens d'un effet cannabimimétique du HHC et de ses deux dérivés actuellement proposés à la vente en ligne sur le marché des produits dits récréatifs, pointés dans ce rapport : le HHC- acétate = HHCO et le hexahydrocannabinophorol = HHCP.

Les données convergent pour dire que cet effet serait, au plus, de l'ordre de celui obtenu par consommation de THC, à doses équivalentes.

Toutefois, les données disponibles dans ce rapport mettent en évidence que de très nombreuses formes de produits transformés, « marketés » ont été mis en ligne quasiment dès l'apparition de ces molécules pour le grand public, y compris des produits alimentaires (« gummies » = bonbons, par exemple), et comportant des teneurs élevées 40, 50% voire beaucoup plus (des allégations de teneurs à 99% circulent sur les boutiques en ligne). Cela risque de susciter l'intérêt des consommateurs potentiels qui voient là une offre de produits très diversifiée pouvant répondre à différentes attentes en promettant une alternative non illicite à la consommation de cannabis pour certains, ou même une nouvelle offre chez les consommateurs de drogues de synthèse, portée par les teneurs élevées de produits achetés comme produits « semi-synthétiques », laissant entrevoir une notion faussement rassurante de consommation plus « sécurisée » de produits cannabimimétiques, non illicites, contrairement à la consommation de cannabinoïdes de synthèse.

Un troisième profil d'utilisateur est apparu dans cette expertise nationale avec le cas d'une personne âgée cherchant un effet antalgique. En effet, le HHC est très souvent proposé en ligne sur des sites de vente de CBD, ce qui augmente la cible de clients potentiels pour les revendeurs, mais sur des populations à risque de toxicité élevées de par la présence de comorbidités.

Cliniquement, les effets délétères de ces produits sont encore peu connus, et le système français d'addictovigilance est le premier à notre connaissance à remonter des complications cliniques ayant nécessité un recours médical. Ces données, bien qu'encore peu nombreuses, laissent déjà entrevoir, malgré la nouveauté de phénomène en France, la possibilité de survenue d'effets psychiatriques, neurologiques et cardiovasculaires potentiellement graves et ce d'autant plus que les produits consommés ont des teneurs potentiellement très élevées. En France, à ce jour, il est établi à travers les cas d'addictovigilance que le HHC et le HHCP circulent sur le territoire.

Une autre toxicité, théorique, mais dont le risque lié à la production démontrée de « kétènes » lors de la consommation d'esters acétique (HHCO, THCO) de ces produits par vape, 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, à ce jour non illégaux en France, et les problématiques sanitaires connexes (accidentologie par exemple), ne sauraient être inférieures à celle des produits contenant du THC.

Enfin, les données scientifiques disponibles et étudiées dans ce rapport, mettent en évidence que de très nombreux dérivés du noyau benzo[c]chromène, tétra hydrogénés (« famille du THC ») comme hexahydrogénés (« famille du HHC ») sont des composés actifs, cannabinoïdes.

Ceci laisse entrevoir à l'avenir la possibilité d'une apparition exponentielle de ces produits « non illicites » sur le marché si un classement sur la liste des stupéfiants ne devait se limiter qu'à quelques molécules, comme cela est actuellement pratiqué par plusieurs états membres de l'UE.

## VII. Conclusion du CEIP-A rapporteur

- La consommation de HHC et analogue est un phénomène émergent qui est devenu visible surtout depuis 2022 et qui ne cesse de s'amplifier, en particulier en Europe et depuis le dernier trimestre 2022 en France.
- Actuellement, **le HHC, le HHCP** sont des produits dont la présence est certifiée à travers les données d'addictovigilance nationale et des complications cliniques neurologiques, psychiatriques et cardiovasculaires nécessitant un recours médical sont déjà mises en évidence.
- Les données scientifiques disponibles sur les « analogues du HHC » comme plus largement sur les nombreux dérivés chimiques du benzo[c]chromène, croisées avec les premiers cas nationaux d'addictovigilance et avec les données la disponibilité et l'usage de ces produits, démontrent que **les problématiques sanitaires en lien avec l'usage du HHC et de ses dérivés sont au moins équivalentes à celles de la consommation de THC.**
- **Parmi les esters du HHC, le HHC-acétate ou HHCO présente le risque de formation de « kétènes » (cétènes) qui sont des composés de dégradation dont l'implication est fortement suspectée dans la survenue de cas EVALI en 2019 aux USA lors de la consommation de e-liquide renfermant de l'acétate de vitamine E. L'acétate de THC (THCO) présente le même risque théorique.**

### Propositions du rapporteur :

- **Maintenir un suivi rapproché de ces données, y compris au-delà de 2023** compte tenu du caractère nouveau du phénomène.
- **Inscrire rapidement sur la liste des stupéfiants, a minima et rapidement le HHC, HHC acétate (ou HHCO), le hexahydrocannabiphorol (ou HHCP), mais aussi les homologues « THC » de ces produits : THC (ce qui est déjà le cas), THC- acétate (ou THCO) ainsi que**

le tétrahydrocannabiphorol (ou THCP), qui sont des produits déjà proposés à la vente en ligne.<sup>21</sup>

- Compte tenu des nombreux dérivés de noyau benzo[c]chromène (anciennement dibenzopyrane) qui montrent une activité cannabino-mimétique à travers les études scientifiques, un classement générique de cette famille devrait englober les produits sus-cités et d'autres dérivés actifs.  
(voir proposition en annexe, NB : le CBD est par définition exclu des dérivés du noyau benzo[c]chromène)
- Informer les professionnels d'une part, et le grand public d'autre part sur les risques liés à ces consommations présentées parfois comme moins à risques que les consommations de cannabis.

## VIII. Annexes / Documents d'intérêt

*Proposition d'intitulé d'arrêté de classement générique par le rapporteur*

**« Tout dérivé du noyau benzo[c]chromène, qu'il soit non ou partiellement ou totalement hydrogéné sur le cycle A, qui est défini comme étant le cycle insaturé porteur du méthyl en position 9 du cannabinoI, substitué :**

- **En position 1 par une fonction hydroxyle, estérifiée ou non, ou une fonction alkoxy.**
- **En position 3 par un substitut adamantyle ou par une chaîne alkyle ou alkoxy- ou, haloalkyle elle-même substituée par un ou plusieurs substitués alkyle, cycliques ou non, hétérocycliques ou non, saturés ou non,**
- **En position 9 par une fonction cétone ou alkyle, ou hydroxyalkyle ou alkoxy ».**

**Dont notamment :**

**Le HHC, HHCO, HHCP, THC, THCO, THCP, la nabilone, le cannabinoI**

## IX. Bibliographie

---

- <sup>1</sup> HHC : Achetez du HHC Pas Cher et Puissant - CBD Discounter (cbd-discounter.fr). dernière consultation le 11/05/2023.
- <sup>2</sup> Wax 96% HHCP - Stormrock HHCP | CBD Légal – Stormrock-HHC dernière consultation le 11/05/2023.
- <sup>3</sup> Résine HHCP+HHCO Terminator. Shoptacbd.com/products/resine-hhcp-hhco-terminator. Dernière consultation le 24/05/2023.
- <sup>4</sup> Résine Ketama 4% HHCp + 6% HHCco + 15% HHC | résine HHC | Le Grossiste du CBD. Dernière consultation le 24/05/2023.
- <sup>5</sup> Radwan MM , Isolation and Pharmacological Evaluation of Minor Cannabinoids from High-Potency Cannabis sativa, J Nat Prod. 2015
- <sup>6</sup> Thapa D. et al. Novel hexahydrocannabinol analogs as potential anti-cancer agents inhibit cell proliferation and tumor angiogenesis. Eur J Pharmacol. 2011
- <sup>7</sup> Boeren EG, Elsohly MA, Turner CE. Cannabiripsol : a novel Cannabis constituent. Experientia. 15;35(10):1278-9.1979
- <sup>8</sup> Haider S et al. Novel Machaeriol Analogues as Modulators of Cannabinoid Receptors: Structure-Activity Relationships of (+)-Hexahydrocannabinoids and Their Isoform Selectivities ACS Omega .28;6(31):20408-20421. 2021
- <sup>9</sup> Aviz-Amador A. Virtual screening using docking and molecular dynamics of cannabinoid analogs against CB1 and CB2 receptors. Comput Biol Chem. 95:107590. 2021
- <sup>10</sup> 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
- <sup>11</sup> Andersson DA et al. TRPA1 mediates spinal antinociception induced by acetaminophen and the cannabinoid  $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol. Nat Commun. 22;2:551.2011
- <sup>12</sup> Ujvary I et al. Hexahydrocannabinol (HHC) and related substances. Technical report. EMCDDA. 2023.
- <sup>13</sup> 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
- <sup>14</sup> Nikas SP. Novel 1',1'-chain substituted hexahydrocannabinols: 9 $\beta$ -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
- <sup>15</sup> Kulkarni S. Novel C-Ring-Hydroxy-Substituted Controlled Deactivation Cannabinergic Analogues. J Med Chem.59(14): 6903–6919. 2016
- <sup>16</sup> Thakur, G. A., et al. Novel adamantyl cannabinoids as CB1 receptor probes. Journal of Medicinal Chemistry 56(10): 3904-3921.2013

---

<sup>17</sup> 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

<sup>18</sup> 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

<sup>19</sup> 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

<sup>20</sup> 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

<sup>21</sup> THC-P For Sale | Buy THC-P Online | THCP Vapes | THC-P Products (binoidcbd.com). Dernière consultation le 31/05/2023.