

Université de Strasbourg  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**

N° d'ordre: 2024-19

**MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

—

**LA METABOLISATION DES CANNABINOIDES DE SYNTHÈSE**

Présenté par Cécile Codderens-Boyard

Soutenu le 13/02/2024, devant le jury constitué de:

M. Thierry Vandamme, Président et Directeur de thèse

Monsieur Bruno Van Overloop, Monsieur Maxime Greiner, Autres membres du jury

Approuvé par le Doyen et par le Président de l'Université de Strasbourg





<b>Doyen</b>	Julien BELLEMBERT
<b>Directeurs adjoints</b>	Julien COUST Sylvie HEUTAUD
<b>Directeur adjoint étudiant</b>	Julie DEX Lola FLORES-MONTEUX

### LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

#### Professeurs

Philippe BOUCHER	Physiologie
Nathalie BOULARDIN	Parasitologie
Lina COUREL	Chimie thérapeutique
Faciel COUREL	Biophotonique
Gaëlle DENAYER	Chimie analytique
Sylvie GONFROY	Microbiologie
Philippe GEORGES	Bactériologie, virologie
Jean-François GOS	Pharmacologie moléculaire
Martine HEUTAUD	Pharmacie galénique
Julien BELLEMBERT	Bio-informatique
Martine LHAMMAN	Biologie cellulaire
Eric MARCHON	Chimie analytique
François MICHELIN	Droit et économie pharm.
Yves NELY	Physique et Biophysique
Jean-François PAST	Droit économie pharm.
Marjolaine PONS	Toxicologie
Sylvie SCHNEIDER	Pharmacologie
Florence TITI	Pharmacologie
Stéphane VIGORANI	Biophysique
Catherine WITTECH	Pharmacognosie
Faciel WYBIE	Pharmacie galénique

#### Professeurs praticiens hospitaliers

Julien COUST	Biophysique - science des données
Jean-François LEONARDI	Bactériologie
Brigitte MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Faustine SOULAS-OPRAEL	Immunologie
Gérôme VIALAT-LEONARDI	Pharmacogénétique

#### Enseignants contractuels

Alexandra CHAMPET	Pharmacie d'officine
Martine FROBER	Pharmacie d'officine
Philippe GALIC	Droit et économie pharm.
Philippe KATZ	Ingénierie pharmaceutique
Caroline WILLET-MEHLÉ	Pharmacie d'officine

#### Maîtres de Conférences

Nicole AITON	Pharmacie biogénérique
Fayeka BATOOL	Biochimie
Martine BERLANDI-ZELÉ	Chimie analytique
Elise BONNARD	Biophysique
Karim BOUDREBOULE	Pharmacochimie
Emmanuel BULCANT	Biologie et Microbiologie
Stéphane BRUN	Physiologie et physiopath.
Anne CADET	Toxicologie
Thierry CHIFFOLEAU	Pharmacologie
Manuela CHIES	Pharmacie biogénérique
Guillaume COMETTI	Pharmacie galénique
Marcelle DE SOMZ	Pharmacochimie
Serge DUMONT	Biologie cellulaire
Guillaume HAN-SCHROFF	Pharm. moléculaire
Julien JACQUEMARD	Chimioinformatique
Julie KAPPELMO	Pharmacochimie
Sonia LOREL	Chimie analytique
Caroline MAILLARD	Chimie physique
Michel MERLE-VESTPHAL	Pharmacologie
Christelle MERLE	Chimie
Nathalie NAGESHOTTER	Pharmacologie
Sergio OTEZ-AZUARI	Pharmacognosie
Sylvie HERMETIC	Parasitologie
Samuel REYSLER	Chimie en flux
André ROYBELLA	Biochimie
Sylvie BRUN	Microbiologie
Étienne REZ	Biochimie
Andreas REICH	Biophysique
Ludovic REYBAULT-GRATTE	Analyse de médicament
Carole RONZEN	Toxicologie
Emilie DEX	Pharmacologie
Yvanis COURBO	Pharmacognosie
Maria Vittoria DIARDO	Chimie thérapeutique
Arline DUMAS	Physiopathologie
Nicolas FOUQUÉ	Chimie physique
Aurélien URBAN	Pharmacognosie
Bruno VAN DERLOOT	Physiologie
Maria ZINOU	Chimioinformatique

#### Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie BRUNET	Parasitologie
Nelly ETIENNE-VELLOU	Pharmacologie-pharm. clinique

#### Assistant hospitalier universitaire

Guillaume BÉTA	Biochimie
----------------	-----------





## SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,  
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens  
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit  
dans les préceptes de mon art et de  
leur témoigner ma reconnaissance en  
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,  
ma profession avec conscience et de respecter non  
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles  
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets  
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu  
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,  
que je sois moi-même honoré  
et estimé de mes confrères  
et de mes patients.



## REMERCIEMENTS

Je souhaite remercier ici tous les membres de mon jury, particulièrement Monsieur Thierry Vandamme pour son suivi et son soutien.

Je remercie également M. Damien Devault, de l'université de Mayotte, pour m'avoir ouvert les portes du Réseau CHASSE-MARÉE pendant mon séjour avec la perspective de problématiques qui m'étaient jusqu'alors inconnues.

Je remercie enfin tous les membres de ma famille, qui m'ont portés chacun à leur manière au bout de ce projet; particulièrement mon époux pour son exemplaire résilience..!

## TABLE DES MATIÈRES

<b>A.LES CANNABINOÏDES DE SYNTHÈSES.....</b>	<b>12</b>
<b>I. Emergence et développement des cannabinoïdes de synthèse.....</b>	<b>12</b>
I.a. Origine des cannabinoïdes de synthèses : la découverte du système endocannabinoïde et la recherche des endocannabinoïdes.....	12
I.b. les promesses thérapeutiques du système endocannabinoïde.....	13
I.c. Primum non nocere : une leçon du Rimonabant.....	16
I.d. l'émergence d'un marché parallèle et réaction réglementaires.....	17
I.e. La Chimique à Mayotte : illustration d'une consommation hors de contrôle.....	19
<b>II. Classification et Pharmacologie.....</b>	<b>20</b>
II.a. Nomenclature évolutive et veille perpétuelle.....	20
II.b. Caractéristiques physicochimiques et familles structurales.....	23
II.c. Relations Structure-Activité.....	28
<b>B. ASPECTS TOXICOLOGIQUES.....</b>	<b>29</b>
<b>I.Mode de consommation et point épidémiologie.....</b>	<b>29</b>
I.a. Point épidémiologie.....	29
I.b. Evolution des produits de consommation.....	29
<b>II.Effets toxiques.....</b>	<b>30</b>
II.a.Natures et variabilité des effets toxiques.....	31
II.b. Toxicité aiguës et chroniques comparées au THC.....	32
<b>III. Exemple de cas cliniques: prises en charge d'effets toxiques graves.....</b>	<b>36</b>
III.a. Prise en charge d'une rhabdomyolyse (Adedinsewo et al, 2016).....	36
III.b. Prise en charge de cas de catatonie (Khan et al, 2016).....	37
<b>C. METABOLISATION: MECANISMES ET EVALUATION.....</b>	<b>39</b>
<b>I. mécanismes pharmacocinétiques et schémas métabolomiques.....</b>	<b>40</b>
I.a. Phases de la métabolisation et apport de la pharmacogénétique.....	40
I.b. La métabolisation de JWH-018 comparée au THC.....	43
I.c. Interactions drogues/drogues.....	46
I.d. Métabolisation en fonction des structures : relations structures-métabolisme.....	49
<b>II. méthodes d'identification et de caractérisation des métabolites.....</b>	<b>52</b>
II.a. méthodes d'identification in vitro.....	52
II.b. Apport de la métabolomique.....	57
CONCLUSION.....	59
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>60</b>
<b>Annexe 1 : Questionnaire d'enquête épidémiologique à destination des consommateurs de Chimique, projet CHASSE-MAREE.....</b>	<b>68</b>
<b>Annexe 2 : Schéma des voies de signalisations endocannabinoïde (issu de Maccarrone et al, 2023).....</b>	<b>70</b>
<b>Annexe 3 : Résumé des effets secondaires aigus et prolongés observés après consommation de cannabis comparé à la consommation de CS. (Cohen &amp; Weinstein 2018).....</b>	<b>71</b>
<b>Annexe 4: Photographies de produits saisis.....</b>	<b>71</b>

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARS	Agence régionale de Santé
CEIP	Centre d'Evaluation et d'information sur la pharmacodépendance
CHM	Centre Hospitalier de Mayotte
CHU	Centre hospitalo-universitaire
CK	Créatine Kinase
CS	Cannabinoïdes de Synthèses
CUFR	Centre Universitaire de Formation et de Recherches
DAGL	Diacyl glycérol lipase
EMA	Agence Européenne du Médicament
EMCDDA	European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction
FAAH	Fatty acid amide hydrolase
GABA	Acide $\gamma$ -aminobutyrique
HLM	Microsomes de cellule de foie humain
HR-MS	Spectrométrie de Masse Haute Résolution
MAGL	Monoacylglycerol lipase
MFB	Faisceau frontal médian
NPS	Nouveaux Produits de Synthèses ou New psychoactive substances
NAPE-PLD,	N-acyl phosphatidylethanolamine phospholipase D
OFDT	Observatoire Français des Drogues et des Tendances addictives

POPAM	Plateforme Oppelia de prévention et de soin des addictions à Mayotte
PPAR	Récepteurs Activé par Proliférateurs de Peroxysome
RCB	Récepteur cannabinoïde
RCPG	Récepteur couplé à la protéine G
RSA	Relations Structure-Activité
RSM	Relations Structure-Métabolisme
SCRA	Agoniste synthétiques des récepteurs cannabinoïdes
SINTES	Système d'Identification National des Toxiques Et Substances
SMR	Service Médical Rendu
THC	Tétrahydrocannabinol
TRPV	Transient Receptor Potential Vanilloid
UGT	uridine diphosphate-glucuronosyltransférase

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1: Description du système endocannabinoïde et de l'endocannabidoïdome, issu de Brown et al, 2021

Figure 2: Frise chronologique illustrant le développement structural des CS, issu de Andrews et al, 2023

Figure 3: Structure de Markush, issue de EUDA report, 2017

Figure 4: Nouvelle nomenclature des dérivés de MDA19, issue de la communication de Cayman Chem.

Figure 5: Exemple de structure pour chaque famille, issu de Castateno et al, 2015

Figure 6: Treemap: Nombre de CS surveillés par l'EUDA (total : 224), d'après leurs éléments structuraux. Histogrammes: CS surveillés par l'EUDA classé en fonction de leur année de

détection , distribué par leurs éléments structuraux. (a): noyaux. (b) queues; (c, motifs de liaisons; (d) groupes liés. Issue de Andrews et al, 2023.

Figure 7: Profils cannabimimétiques de 5F-AB-PINACA, 5F-ADB-PINACA, PX-1, PX-2, NNL-1 en fonction des structures, issue de Markham et al, 2022.

Figure 8: Résumé schématique de l'absorption, distribution métabolisation et excrétion des CS, issue de Alves et al, 2020

Figure 9: Résumé schématique de l'activité de JWH-018 et du THC pendant leur métabolisation. Issu de Su, 2015

Figure 10 : Schéma de métabolisation en fonction des structures, issu de Diao et al 2019

Tableau 1: Les grandes classes de CS en fonction de leurs structures. Issu de Alves et al, 2020

Tableau 2 : liste des effets toxiques des cannabinoïdes de synthèses, issu de Alves et al 2020

Tableau 3: Effets toxiques comparés du THC et des CS, issu de Cohen et Weinstein 2018

Tableau 4 :Résumé des méthodes d'identification in vitro des métabolites des CS actuellement en usage, d'après Diao et al, 2019

## **INTRODUCTION**

Les cannabinoïdes de synthèses (CS) sont une catégorie de molécules apparues dans les années 2010 sur le marché des drogues, appartenant au groupe des Nouveaux Produits de Synthèses (NPS, également *New Psychoactive Substances*). Les CS ont pour objectif d'imiter les effets psychoactifs des phytocannabinoïdes, et plus spécifiquement ceux du Delta-9-Tétrahydrocannabinol (THC). Issus à l'origine de la recherche pharmaceutique, les CS regroupent des molécules aux structures chimiques très variées, et offrent de nombreuses possibilités de modification (Rapport EMCCDA 2023). Les CS, également nommée « *legal highs* » ou « *designer drugs* » sont donc régulièrement altérés, échappant de cette manière à toute forme de détection ainsi qu'aux réglementations. En 2016, elles représentaient 45 % des NPS en circulation, et plus de la moitié de celles identifiées par l' "European Union Drugs Agency" (EUDA), anciennement l'Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanies, "European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction" (EMCDDA).

Leurs activités et toxicités sont variables d'une molécule à l'autre, ainsi que d'un individu à l'autre. Les caractéristiques cinétiques, et particulièrement le métabolisme des différentes catégories de CS sont très laborieusement étudiées, et découvertes en général très tardivement par rapport à l'évolution d'un marché très vif pour rendre disponible à la consommation des molécules échappant chaque fois à la détection et à la réglementation. Il est toutefois bien établi que l'affinité des CS pour ses récepteurs est plus importante que celle du THC (Roque-Bravo, 2022). Leur impact pharmacologique est donc plus prononcé, la durée d'action prolongée et les effets secondaires non seulement imprévisibles mais sévères, pouvant aller jusqu'au décès en une seule prise (Shanks et al, 2016).

Les CS sont consommés par inhalation comme le THC. Ils sont vaporisés sur des mélanges de débris végétaux. Ces mélanges sont disponibles à la vente sous diverses appellations fantaisistes. D'un point de vue technique, la détection des métabolites de ces molécules n'est pour l'instant pas systématisée à grande échelle, ce qui handicape d'autant la surveillance épidémiologique. Les CS sont donc un défi d'un point de vue réglementaire, épidémiologique et clinique.

S'il s'agit d'un problème à la dimension internationale, le territoire de Mayotte semble y être particulièrement sensible. Le projet CHASSE-MAREE a eu pour objectif jusqu'à 2023 d'évaluer l'évolution de la composition et l'hétérogénéité du mélange stupéfiant consommé à

Mayotte, la « chimique ». Une dizaine de molécules agonistes synthétiques des récepteurs cannabinoïdes (SCRA) ont ainsi été identifiées dans des échantillons recueillis en 2023 (Richeval, 2023).

L'objet de cette thèse d'exercice est de contribuer à son niveau à une vue d'ensemble actualisée des travaux sur la métabolisation des cannabinoïdes de synthèses, en axant sur les SCRA identifiées au cours des collectes de CHASSE-MAREE. Comment caractériser leur toxicité et celle de leurs métabolites? Nous décrirons dans une première partie les connaissances sur les CS, principalement des SCRA, sur le marché clandestin. Nous décrirons en deuxième lieu les aspects toxicologiques de ces substances, en regard des connaissances actuelles sur le fonctionnement de l'endocannabidiome. Nous présenterons enfin l'état des lieux concernant les connaissances sur la métabolisation et la caractérisation des métabolites des différentes familles de CS. ainsi que les perspectives offertes par une meilleure connaissance des voies métaboliques et de l'identification des métabolites. Développer les tests de détections adéquats, à destination de matrices organiques, voire environnementales, permettrait à terme de répondre aux défis épidémiologiques, cliniques et réglementaires représentés par cette classe moléculaire.

## **A.LES CANNABINOIDES DE SYNTHESSES**

### **I . Emergence et développement des cannabinoïdes de synthèse**

*De la promesse thérapeutique à un problème de santé publique majeur*

#### **I.a. Origine des cannabinoïdes de synthèses : la découverte du système endocannabinoïde et la recherche des endocannabinoïdes**

Les cannabinoïdes sont des substances interagissant avec les récepteurs cannabinoïdes de l'organisme. On distingue les endocannabinoïdes, d'origine organique ; les phytocannabinoïdes issus essentiellement de *Cannabis sativa*, et enfin les cannabinoïdes de synthèses (CS). Les CS sont un groupe de drogues aux structures et aux modes d'actions variés, qui représentaient en 2016 près de 45% des Nouveaux Produits de Synthèses en circulation en Europe, et plus de la moitié de ceux identifiés par L'EMCCDA en 2022 (portant le nombre de spécialités CS surveillées par l'*Early Warning System* de l'Union

Européenne (EU EWS) à 245)(EMCDDA 2023). Les CS ont pour objectif de reproduire les effets psychoactifs obtenus en consommant du  $\Delta$ 9-Tétrahydrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC), molécule la plus active des phytocannabinoïdes contenus dans *Cannabis sativa*. Toutefois, les CS se sont avérés être des composés bien plus puissants que les cannabinoïdes naturels. S'ils sont aujourd'hui majoritairement utilisés dans un objectif récréatif. Ils tiennent en réalité leur origine de l'industrie pharmaceutique elle-même.

En effet, la découverte de la structure du THC en 1964 par Mechoulam et Gaoni, est l'aboutissement d'un siècle de recherches et d'égarements sur les composés *Cannabis sativa*. Contre toute attente, le composé psychoactif recherché n'est pas un alcaloïde mais un terpénoïde. C'est là le point de départ d'une nouvelle phase où les travaux s'orientent vers des mécanismes d'actions excluant des interactions ligands-récepteurs : le  $\Delta$ 9-THC est classé comme un lipide bioactif, donc capable de diffusion. Or, l'équipe de Mechoulam met en évidence dès 1967 que l'activité du THC est liée à sa stéréospécificité (il est actif sous sa forme énantiomère L) (Mechoulam & Gaoni, 1967). Cette découverte favorise l'hypothèse de l'existence de récepteurs. Ceux-ci, de type RCPG, sont identifiés et clonés en 1990 et 1993, respectivement identifiés comme les récepteurs cannabinoïdes RCB1 et RCB2. Ainsi, s'il existe des récepteurs pour un composé exogène d'origine végétale, l'hypothèse de l'existence de composés agonistes endogènes est plausible. Les premiers CS ont donc été synthétisés dans le but de découvrir les endocannabinoïdes (Howlett et al, 2002) et leurs récepteurs, et ce avec succès.

### **I.b. les promesses thérapeutiques du système endocannabinoïde**

Le système endocannabinoïde désigne un système de neurotransmission rétrograde lipidique, comprenant les cannabinoïdes endogènes, leurs récepteurs, ainsi que leurs enzymes de synthèse et de dégradation (Fride, 2002). Ces éléments se retrouvent au niveau pré et post-synaptique. Il s'agit d'un système extrêmement ancien d'un point de vue phylogénétique, puisqu'on l'observe déjà chez les invertébrés -exception faite des insectes (Maccarrone et al, 2023).

La découverte de plus en plus étendue de ce nouveau système endocannabinoïde ouvre la voie à une réflexion foisonnante sur son potentiel thérapeutique (Roque Bravo, 2022). Non seulement l'activité de molécules endocannabinoïdes se liant à leurs récepteurs propres (RCB1 et RCB2) a été mise en évidence dans de très diverses fonctions physiologiques de

l'organisme, mais des RCPG jusque-là orphelins ont trouvé leurs ligands (Maccarrone et al, 2023). Ils se sont même révélés aptes à l'activation d'autres cibles protéiques : on les retrouve notamment dans l'activation intracellulaires du canal ionotrope (récepteur vanilloïde de type 1) TRPV1, un canal cationique non sélectif également déclenché par la capsaïcine, les protons et la chaleur (Di Marzo et al., 2001) dans le cadre de la modulation de la perception de la douleur, ainsi que dans l'activation de récepteurs nucléaires types PPAR,  $\alpha$  et  $\gamma$  notamment (voir Annexe 2). On ne parle plus seulement du système endocannabinoïde : les très nombreuses interactions avec d'autres cibles protéiques assurant l'équilibre d'autres systèmes physiologiques sont désormais désignées sous le terme d'endocannabidoïdome.

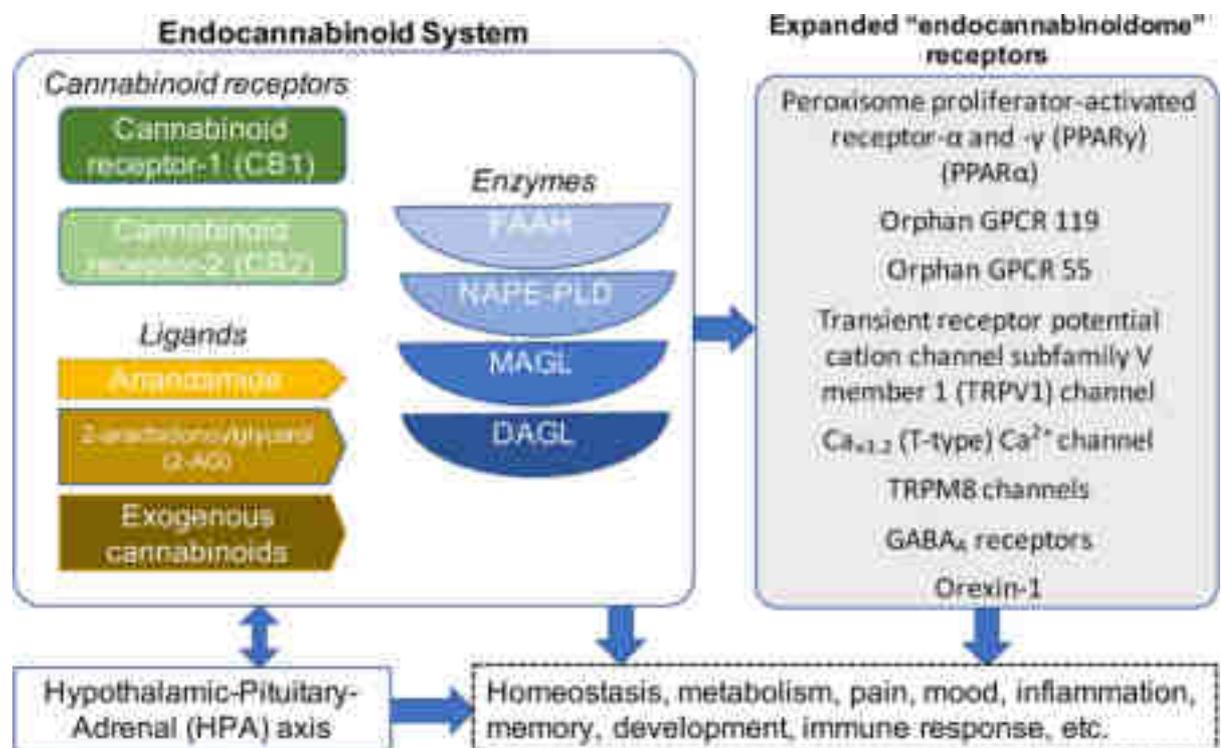


Figure 1: Description du système endocannabinoïde et de l'endocannabidoïdome, issu de Brown et al, 2021

Le système endocannabinoïde interagit également avec l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien pour moduler divers processus physiologiques.

Les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 jouent des rôles distincts dans le corps humain. Les récepteurs CB1 sont principalement situés dans le système nerveux central, en particulier dans le cervelet, l'hippocampe et le cortex cérébral. En revanche, les récepteurs CB2 se trouvent principalement dans le système immunitaire, notamment dans les cellules B

et les cellules tueuses (NK), bien que des récepteurs CB1 et CB2 puissent également être présents dans d'autres régions du corps. Les récepteurs CB1, principalement dans le système nerveux central, sont donc principalement associés aux effets psychotropes tandis que les récepteurs CB2, présents plutôt en périphérie, contribuent aux effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs.

On sait par ailleurs que les récepteurs CB1 sont capables de former des hétérodimères avec les récepteurs D2 de la dopamine, du  $\mu$ -opioïde ou de l'orexine-1 (Hudson et al., 2010; Milligan et Smith, 2007). Plusieurs molécules cannabinoïdes sont capables de se lier directement ou de moduler le récepteur orphelin RCPG55, les récepteurs opioïdes ( $\mu$ - et  $\delta$ -opioïdes) et l'acétylcholine (muscarinique et nicotinique), la sérotonine (5-HT<sub>3</sub>) et les récepteurs glutamatergiques (NMDA) et nucléaires (PPAR $\alpha$ ) (Pertwee et al, 2010).

L'activation des récepteurs CB entraîne une variation des concentrations d'AMPc, un messager essentiel pour la régulation de nombreuses fonctions cellulaires. Les récepteurs CB peuvent avoir des effets agonistes ou antagonistes et modulent des actions par l'inhibition des enzymes responsables du métabolisme des endocannabinoïdes, notamment de l'anandamide (AEA) et du 2-arachidonoyl-sn-glycérol (2-AG) (les deux endocannabinoïdes les plus étudiés sur les cinq connus). Ces endocannabinoïdes, produits à la demande par les membranes phospholipidiques, jouent un rôle crucial dans la régulation de nombreux processus physiologiques, notamment le développement neuronal (Gomes et al, 2020) les activités du système immunitaire, l'appétit, la douleur, la fertilité, l'humeur et la mémoire.

Les récepteurs cannabinoïdes RCB1 et RCB2 sont donc le cœur du potentiel d'action. Des bénéfices thérapeutiques ont été mis en évidence dans le ciblage de leur transduction du signal, notamment dans le système nerveux central. On sait que les RCPG déclenchent une signalisation intracellulaire par deux familles de transducteurs : les protéines G hétérotrimériques et les kinases/arrestines des RCPG. Ces transducteurs interagissent avec les RCPG activés par leurs agonistes pour initier d'autres cascades de signalisation, ce qui rend les agonistes indirects, dits « biaisés », particulièrement intéressants sur le plan pharmacologique. Les avancées récentes dans la compréhension de la signalisation biaisée et de l'activité hors cible du récepteur CB2 ainsi que du mécanisme moléculaire de la modulation allostérique du récepteur CB1 (Yang et al, 2022)(Maccarone et al, 2023), qui permet notamment (Ignatowska-Jankowska, 2015) de limiter l'expression des effets psychoactifs médiés principalement par ce récepteur, suggèrent que la signalisation biaisée

induite par les endocannabinoïdes pourrait être bientôt mieux exploitées : la voie pour une nouvelle génération de médicaments avec des effets secondaires largement réduits se dessine.

L'exploitation des voies endocannabinoïdes sont donc prometteuses pour la découverte de nouveaux médicaments, bien que le développement de thérapies mimétiques des cannabinoïdes et la prédiction des effets indésirables restent complexes en raison des interactions variées de l'endocannabidiome. Ces interactions à risques sont pour l'heure difficilement dissociables des propriétés thérapeutiques recherchées. Pourtant l'on travaille activement à des mises sur le marché de la première génération de CS dès le début des années 2000.

### **I.c. *Primum non nocere* : une leçon du Rimonabant**

Sanofi parvient le premier à obtenir la mise sur le marché européen du premier médicament agissant dans le système endocannabinoïde en 2006. Le Rimonabant, antagoniste sélectif de RCB1, est anorexigène et indiqué pour le « traitement des patients obèses ou en surpoids avec facteurs de risque associés, tels que diabète de type 2 ou dyslipidémie, en association au régime et à l'exercice physique » (HAS). En effet, réduire la signalisation liée RCB1 permet entre autres de diminuer le stockage lipidique et de réduire l'appétit. Malheureusement, il est déjà connu à cette époque que bloquer l'activité de RCB1 cause également des troubles anxieux (Navarro et al, 1997), et les travaux suggèrent déjà les nombreuses interactions du système endocannabinoïde. Elle sera retirée du marché dès 2008, en raison du Service Médical Rendu (SMR) réévalué insuffisant, à cause de préoccupations majeures sur la tolérance : de nombreux troubles psychiatriques sévères sont rapportés à l'Agence Européenne du Médicament (EMA), allant d'état d'anxiété et de dépressions sévères, à des tentatives de suicides. L'exemple du Rimonabant enseigne qu'il est impossible de négliger les effets multidirectionnels d'une action sur le système endocannabinoïde. Compte tenu de cet échec, l'investissement industriel semble s'être déporté un temps de cette voie de développement en attendant de plus amples travaux toxicologiques. Le Rimonabant a cependant récemment retrouvé un avenir ; associé à un dérivé de tertioleucine, ses propriétés anti-inflammatoires et anti-nociceptives sont conservées mais ses activités psychotropes semblent contenues (Dvoráckó et al, 2023). Entre-temps, d'autres substances thérapeutiques agonistes de RCB1 ont été développées et mises sur le marché notamment en Amérique du Nord, et l'une d'entre elles est un CS : le nabilone. Jusqu'ici, il s'agit toujours de dérivés du THC et ces spécialités ne sont pas proposées en première intention dans leur sphère de

traitements (nausées et vomissements liées à la chimiothérapie, aux douleurs cancéreuses, aux anorexies associées au SIDA) (Brown et al,2021).

#### **I.d. l'émergence d'un marché parallèle et réaction réglementaires**

Il est plus aisé de rechercher les effets psychotropes d'une molécule agissant sur le système endocannabinoïde que de les éviter. Il n'existe donc à l'heure actuelle que quelques candidats thérapeutiques (Stasiulewicz et al, 2020) pour une grande variété de pathologies, alors que des centaines de molécules « récréatives » ont vu le jour. Les CS, leurs précurseurs chimiques et leurs dérivés se retrouvent synthétisés dans des laboratoires clandestins et sont mis en vente libre dès 2008 dans des “*head shops*” sur internet. Ils sont connus sur le marché international sous les termes de « *designer drugs* », « *legal high* » ou « *spices* », et sont vendus, sous des appellations fantaisistes, comme encens ou parfums d'ambiance. Souvent étiquetés comme "non destinés à la consommation humaine" ils échappent ainsi immédiatement aux législations. La composition de ces mélanges évolue très régulièrement. Les trafiquants conservent ainsi une longueur d'avance sur les organismes de surveillance. Les techniques analytiques utilisées pour dépister l'usage de cannabis se révèlent évidemment inefficaces pour la détection des CS chez les consommateurs (Goullé, 2014). Ce problème de détection est récurrent, car chaque saisie par une autorité conduit à une évolution de la législation de l'Etat concerné, et la réponse des producteurs est invariablement une évolution de la structure moléculaire des produits proposés. Le premier des très nombreux CS saisi et identifié en Europe est le JWH-018 (1-pentyl-3-(1-naphthoyl) indole, ou 1-naphthalenyl-1(1pentyl-1H-indol-3-yl)-methanone), agoniste des récepteurs CB1 et CB2.

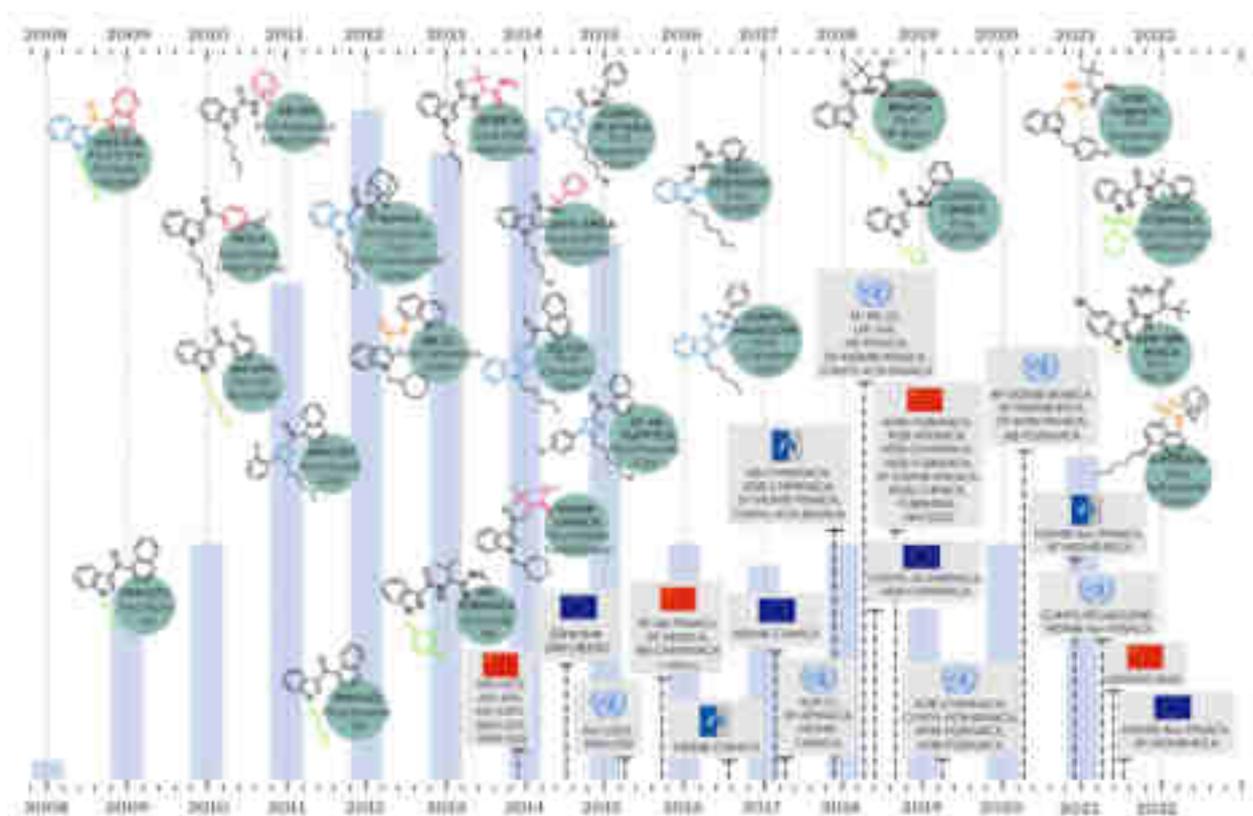


FIGURE 4 A timeline illustrating key structural developments in synthetic cannabinoid core, tail, linker, and linked group moieties from 2008 to 2022. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction risk assessments and key legislative responses from Table 1 have been indicated on the timeline. Histogram of new synthetic cannabinoids reported to the European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction has been underlaid on the background. Acronym definitions for structural groups can be found in Tables S1–S3. [Colour figure can be viewed at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]

Figure 2: frise chronologique illustrant le développement structural des CS, issu de Andrews et al, 2023

L'évolution des productions s'appuie directement sur les failles réglementaires pour conserver son statut marketing de "legal high". Toutes les molécules de la famille CS ne sont pas soumises à la même réglementation selon le territoire à travers le monde. L'Union Européenne est parvenue à une certaine homogénéité réglementaire grâce à une centralisation de la surveillance au niveau de l'EUDA. Les USA n'ont quant à eux pas la même législation d'un État à l'autre.

La dernière actualité remarquable a eu lieu en 2021, lorsque la Chine interdit sept classes moléculaires d'agonistes synthétiques des récepteurs cannabinoïdes (Deventer, 2022). De nouvelles structures moléculaires sont immédiatement apparues en contournant la réglementation chinoise sur l'emploi de produits génériques. Ainsi réapparaissent les OXIZID dont la structure s'avère encore différente des sept classes moléculaires déjà identifiées. Tous

les composés OXIZID sont agonistes complets de CB1 et agonistes partiels de CB2. L'analyse de ces molécules émergentes permet de confirmer que rien n'est laissé au hasard dans cette production puisque dans une autre catégorie, ADB-FUBIATA, également saisie dans ce cadre du « *China ban* » est très nettement un agoniste spécifique de CB1 (Deventer et al, 2022).

A ces innovations chimiques s'ajoutent des innovations galéniques : récemment, des «e-liquides » (destinés au vapotage) adultérés aux CS ont été identifiés, témoignant encore de la réactivité et de l'adaptation de la production sur ce marché (OFDT, 2022). Ces précautions prises s'ajoutent à la difficulté des Etats à unifier leurs réglementations face à des substances qui demeurent indétectables par les institutions, mais surtout méconnues des consommateurs eux-mêmes. En milieu carcéral, on peut retrouver des supports papiers, voire des vêtements imprégnés de CS.

Pour finir, le marché des CS est l'objet de toutes les fantaisies d'un marketing efficace. Les débris vaporisés sont vendus sur internet ou dans la rue, dans de petits conditionnements d'"encens", "potpourris", ou "parfums d'ambiance", avec des appellations de toutes sortes: «XLR-11 » (d'après le nom du premier carburant pour rockets), « AKB-48», «2NE1» (groupe de musique asiatiques féminins), «Black Mamba », « Voodoo », etc (d'après EMCDDA 2017). Il ne s'agit pas de molécules particulières mais bien de mélanges dont la composition est variable d'un conditionnement à l'autre. Les premiers mélanges identifiés en Europe et aux Etats-Unis ont été les mélanges « Spice » et « K2 » (Spaderna et al. 2013 ; Roque Bravo, 2022) (Annexe 4).

### **I.e. La Chimique à Mayotte : illustration d'une consommation hors de contrôle**

La France dispose d'un réseau de surveillance de l'émergence de nouvelles drogues, le Système d'identification National des Toxiques et des Substances (SINTES), piloté par l'Observatoire Français des Drogues et Tendances addictives (OFDT). La coopération avec les forces de l'ordre concernant la nature des saisies a permis de mettre en évidence, que la majorité des saisies de CS en France entre 2013 et 2015 provenaient de l'archipel de Mayotte (Roussel et al, 2015) .

En tant que carrefour migratoire majeur de l'Océan Indien, Mayotte est un territoire particulièrement sensible d'un point de vue politique et social depuis de nombreuses années. La consommation de drogues, dont la «chimique», est un problème de santé publique majeur,

sous-tendant de nombreuses autres problématiques. C'est dans ce contexte que le projet CHASSE-MAREE voit le jour au Centre universitaire de formation et de recherche (CUFR) de Mayotte. Ce projet, est porté en partenariat avec l'Agence Régionale de Santé (ARS), ainsi la Plateforme Oppelia de prévention et de soin des addictions à Mayotte (POPAM), le Centre Hospitalo-universitaire (CHU) de Lille, le Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Bordeaux, et l'OFDT. Il a pour objectif d'évaluer la composition et l'hétérogénéité de la « chimique » par des campagnes successives de collectes auprès des usagers et de confronter les résultats aux renseignements données par les consommateurs. Une dizaine de molécules agonistes synthétiques des récepteurs cannabinoïdes (SCRA) ont ainsi été identifiées dans les échantillons recueillis en 2023(Richeval, 2023).

Comme partout dans le monde, la préparation de CS baptisée la « chimique » à Mayotte, est réalisée par des « cuisiniers ». Ceux-ci mélangent les poudres dans des solvants, qui sont aspergés sur des débris végétaux d'origine variable. La « chimique » ainsi obtenue, est vendue dans la rue pour être associée à du tabac, à l'appréciation du consommateur (le plus souvent, de jeunes hommes en situation précaire (Richeval, 2023).

La concentration aléatoire de chaque dose, la variété des CS potentiellement utilisés et les conditions sanitaires pour la préparation par les cuisiniers sont autant de réalités à prendre en compte pour évaluer le caractère chaotique d'une évaluation des quantités et de la qualité des produits consommés. L'identification est rendue impossible sauf à connaître les métabolites à détecter, les CS variant en durée d'action et en efficacité (Cooper, 2016). Enfin, comme le montre CHASSE MAREE en septembre 2023 (Annexe 1) 40% des consommateurs ignorent totalement ce qu'ils consomment. On comprend ici que les effets indésirables sévères sont totalement imprévisibles.

## **II. Classification et Pharmacologie**

### **II.a. Nomenclature évolutive et veille perpétuelle**

Différentes nomenclatures ont été mises en place pour identifier les composés individuellement, dans le but de mieux appréhender leur hétérogénéité chimique et l'importance potentielle de leur structure moléculaire pour la toxicité. Afin d'être plus opérationnel, les noms chimiques systématiques décrivant la structure exacte des molécules n'ont pas été adoptés pour la communication de routine.

On retrouve historiquement des noms de séries numérotées à préfixe commun: Ces désignations sont attribuées à des séries de composés (WIN, HU, CP, JWH, AM, AB, RCS, UR, URB, PX, NNL...). Ils ne donnent pas d'informations structurales mais permettent un suivi au sein des organismes à ou des responsables d'équipes à l'origine de leur synthèse (WIN pour Wisconsin Institute for Neuroscience ; HU pour Hebrew University; CP pour Carl Pfizer ; JWH pour John W. Huffman ; AM pour Alexandros Makiyannis, etc). Ces dénominations ont tendance à demeurer dans la littérature pour les anciennes molécules, mais évoluent du fait de l'émergence continue de nouvelles molécules aux structures variées.

Une nouvelle nomenclature systématique a été mise en place pour décrire chaque composé par ses pharmacophores et leurs agencements relatifs.

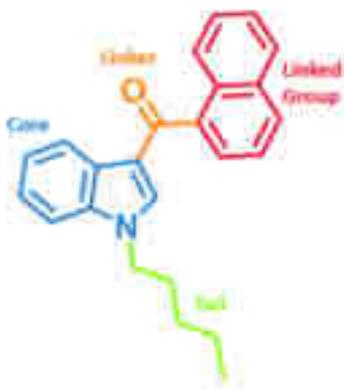


Figure 3: Structure de Markush, Issue de EUDA report, 2017

Chaque groupe est identifié par une lettre de code et un nom d'après l'ordre suivant : « Groupe lié-Queue-Noyau-Liaison ». Par exemple, APINACA correspond au N-(1-adamantyl)-1-pentyl-1H-indazole-3-carboxamide et APICA correspond au N-(1-adamantyl)-1-pentyl-1H-indole-3-carboxamide, d'après les initiales et préfixes composant la dénomination. Les OXIZID sont un autre exemple récent de sous-classe de CS rebaptisées selon ces codes pour les besoins de la nomenclature. En 2021, l'entreprise Cayman Chemical et le "NPS Discovery at the Center for Forensic Science Research and Education" (CFSRE) communiquaient leurs propositions de nomenclature pour les dérivés de la molécule anciennement connue sous "MDA19".(Fig 4). La résurgence de cette classe moléculaire après le "China ban" de 2021 a mis en évidence l'urgence de développer des dénominations efficaces pour faciliter les communications. C'est actuellement la plus aboutie des nomenclatures en usage, malgré l'absence de consensus sur l'association d'une lettre de code

pour chaque motif chimique. (Potts et al.2020). Les usages semblent cependant s’installer dans la littérature, facilitant d’autant la communication à leur sujet.

BZO-HEXONIZID	BZO-POXIZID	5F-BZO-POXIZID
		
<i>(Z)-N'-(1-HEXyl)-2-OXobenzofen-3-ylidene-BenzOhydrat</i>	<i>(Z)-N'-(1-Propyl)-2-OXobenzofen-3-ylidene-BenzOhydrat</i>	<i>(Z)-N'-(1-(5-Fluor-Propyl)-2-OXobenzofen-3-ylidene)-BenzOhydrat</i>
Name: <b>BZO-HEXONI</b>	Name: <b>BZO-POXI</b>	Name: <b>5F-BZO-POXI</b>
Synonyme: MDA-19, MDA19, MDA 19	Synonyme: 3C-MDA-19, MDA-19 propyl analogue	Synonyme: 5F-MDA-19, MDA-19 5-fluoropropyl analogue

Figure 4: issue de la communication de Cayman Chem [Systematic Naming for MDA19.pdf](https://www.caymanchem.com/~/media/Files/Products/MDA19/MDA19%20Systematic%20Naming.pdf) ([caymanchem.com](https://www.caymanchem.com/))

Cette veille opérationnelle est menée en Union Européenne par l’EUDA. Le dernier rapport de l’organisme a établi des stratégies pour tenter de prévoir la sortie de futures substances. Premièrement, se tourner vers une catégories de CS dit “classiques “, dont la structure est proche du THC ; cette première voie serait sans doute coûteuse pour les producteurs. Deuxièmement, produire des molécules dont le noyau central n’appartiendrait pas à la liste des structures déjà sujettes à régulation ; troisièmement enfin, se concentrer sur des composés dont l’activité ne serait pas agonistes des récepteurs cannabinoïdes, mais ciblerait une autre voie de signalisation dans le système endocannabinoïde: par exemple, des inhibiteurs de la voie de dégradation enzymatique des endocannabinoïdes comme les composés URB, ou des inhibiteurs de leur recaptures. Des composés URB ont en effet été retrouvés dès 2013 (EUDA 2022), mais les substances restent en grande majorité des agonistes des RCB (SCRA).

## **II.b. Caractéristiques physicochimiques et familles structurales**

### *Caractéristiques physiques (d'après EUDA 2022)*

D'après le rapport de l'EUDA de 2022, les CS à l'état pur se présentent comme des poudres cristallines blanches ou jaunâtres, de faible densité et inodores. On peut retrouver des poudres brunâtres odorantes si celles-ci contiennent des impuretés résiduelles. Les CS sont lipophiles, et généralement soluble dans des solvants organiques apolaires et des alcools aliphatiques (méthanol, éthanol, acétonitrile, acétate d'éthyle, acétone, isooctane). Toujours selon l'EUDA, "les coefficients de partage octanol-eau exprimés en logP et prédits in silico varient entre 4.5 et 7 (pour le MDMA-CHMINACA et JWH-018 respectivement)" et les points de fusions varient entre 55°C et 145°C (pour 5F-AKB48 et AM-2233 respectivement).

### *Stabilité chimique et profil analytique (d'après EUDA 2022)*

La plupart des CS sont stables sous forme solide sèche à température ambiante. Selon la nature du lien (sensible à l'hydrolyse ou non) entre le groupe lié et le noyau, ils peuvent devenir très volatiles après combustion ou en solution. Certaines réactions de combustion conduisent d'ailleurs à la synthèse de métabolites retrouvés dans certaines matrices organiques prélevées pour analyse, ce qui peut être à l'origine de confusion d'interprétations. En général, une thermolyse conduit à la rupture du lien ester ou amide entre les noyau et le groupe lié.

Concernant le profil analytique de ces substances, la spectrométrie de masse en tandem avec la chromatographie en phase liquide (LC-MS/MS) est la manière la plus courante d'identifier et de discriminer des substances aux masses moléculaires relativement proches. Pour l'analyse d'échantillons issus de matrices organiques, on recherchera des métabolites de phase I.

### *Familles structurales*

La structure chimique des CS comprend une chaîne carbonée de 22 à 26 atomes. On distingue les classiques, les non-classiques, les hybrides, les aminoalkylindoles, les eicosanoïdes et les une catégorie dédiée aux éléments non encore classables (Alves 2020).

Tableau 1: issu de Alves et al, 2020: Les grandes classes de CS en fonction de leur structures.

Table 1. The main classes of SCs (UNODC 2011; Presley et al. 2013; Messina et al. 2015; Efohly et al. 2019).

Synthetic Cannabinoid Class		Examples
Classical Cannabinoids	Similar structure to $\Delta^9$ -THC; Derivatives of dibenzopyran	HU-210; HU-211; HU-208; HU-311; AM-906, AM-411, O-1184
Nonclassical Cannabinoids	Structure quite similar to classical cannabinoids; Derivatives of cyclohexylphenol; Bicyclic and tricyclic analogs to $\Delta^9$ -THC	CP 47,497 and its analogs; CP 55,940, CP-55,244
Hybrid Cannabinoids	Combine structural features of both classical and nonclassical cannabinoids	AM-4030
Aminoalkylindoles	No structural similarity with $\Delta^9$ -THC	WIN 55,212-2; AM-1241, JWH-015
Eicosanoids	Synthetic analogs of endocannabinoids such as anandamide	methanandamide
Others	Cannabinoids constituting no classes in their own right: diarylpyrazoles, naphthoylpyrroles, naphthoylpyrroles and naphthylmethylindenes.	SR141716A; SR144528

Les CS classiques sont des dérivés de dibenzopyranes et leur structure est proche des phytocannabinoïdes. Ce sont historiquement les premiers CS synthétisés et regroupent essentiellement des composés HU. Les CS non classiques sont une deuxième génération également assez proche du THC, dérivés des cyclohexylphenols. Il s'agit pour l'essentiel des séries CP, possédant des chaînes alkyles permettant des affinités particulières pour les RCB. Les hybrides correspondent à un mélange de caractéristiques structurales classiques (pour les noyaux centraux) et des non-classiques (pour ce qui concerne les chaînes aliphatiques des groupes liés). Les cannabinoïdes eicosanoïdes sont des analogues d'endocannabinoïdes. Les catégories regroupant les diverses structures inclassables comptent les dérivés de diarylpyrazoles, naphthoylpyrroles et naphthylmethylindènes. Pour une très grande majorité, les CS retrouvés sur le marchés font partie de la famille des aminoalkylindoles, eux mêmes divisés en sept sous-catégories: les Naphthoylindoles, Phenylacetylindoles, Benzoylindoles, Naphthylmethylindoles, Cyclopropoylindoles, Adamantoylindoles, et les Indoles Carboxamides.

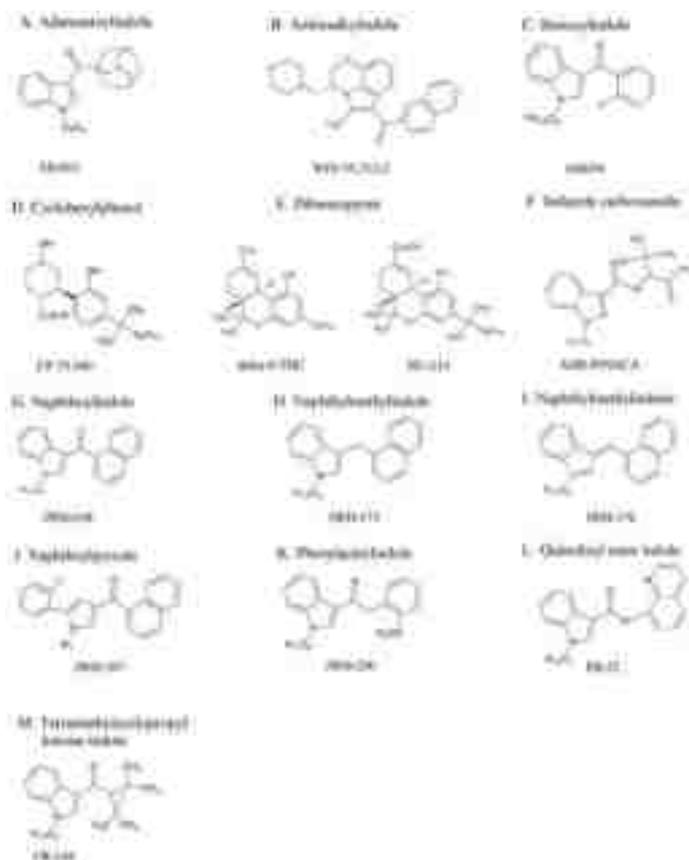


Figure 5: Exemple de structure pour chaque famille. Issu de Castateno et al, 2015

Les aminoalkylindoles sont plus faciles à produire que d'autres dérivés, ce qui explique leur importante proportion parmi les CS. Les variations de chaque fraction de la structure ont toutes été largement explorées. Ainsi concernant les noyaux, la plupart des CS surveillés contiennent des noyaux indoles et indazoles, qui sont largement utilisés dans les produits pharmaceutiques en raison de leurs nombreuses activités biologiques. Les structures indazoles sont spécifiquement capables de stabiliser les interactions des récepteurs RCB1 et RCB2 avec des protéines G spécifiques, augmentant ainsi la puissance de certains de ces composés. Depuis 2013, on observe un déclin général des noyaux indoles, ce qui semble être conjointement le fruit des mesures mises en place pour faire face à l'émergence de ces substances à l'international, ainsi qu'à la stabilité supérieure des structures indazolés entraînant certainement une activité pharmacologique plus intéressante. Avec les noyaux indoles et les indazoles, on observe en plus 12 autres noyaux dans l'ensemble des cannabinoïdes synthétiques surveillés. En 2022, quatre nouveaux noyaux de type oxoindoles (visibles dans les structures OXIZID décrites figure 4) ont été observés pour la première fois.

Concernant les parties queues, leur modification est facile et peu coûteuse. Elle peut être réalisée en une seule étape, avec un groupement halogéné. La série de CS regroupés sous l'acronyme JWH est un exemple de ces variations. Les queues les plus fréquentes sont les groupements pentyles (52 occurrences, prédominantes jusqu'en 2013) et les 5F-pentyle (51 occurrences). L'halogénéation est une stratégie accessible et fréquente en chimie médicinale, qui octroie généralement une affinité supérieure pour les récepteurs protéiques ciblés et une meilleure stabilité métabolique. Sans surprise, l'halogénéation de CS conduit donc à une augmentation de leur puissance en tant qu'agonistes des RCB. Des nouvelles queues cycliques ont également été observées. Concernant les motifs de liaisons, les plus fréquemment observés sont les liaisons carboxamide (96 occurrences) et méthanone (81 occurrences) La prévalence de ces groupes de liaison pourrait être liée au fait que des voies de synthèses communes peuvent être utilisées. Les réactions de couplage d'amides et d'esters sont en effet courantes en chimie médicinale (les amides étant plus stables que les esters grâce au don d'électrons de l'azote). L'ajout d'une queue en position 1 et un couplage amide avec une amine correspondante, permettraient d'obtenir le CS souhaité à partir d'acides carboxyliques indole et indazole substitués en position 3 (disponibles dans le commerce). Seuls cinq CS recensés ne comportent pas de motifs de liaison : tous comprennent un noyau de  $\gamma$ -carboline-1-one. Ce groupe est en réalité un analogue structurel d'un indole cyclisé associé à une liaison carboxamide. Observés pour la première fois en 2017, deux d'entre eux (le Cumyl-PEGACLONE et son dérivé fluoré) se sont rapidement répandus et ont déjà été identifiés dans de nombreuses saisies en Europe et dans le monde. Enfin, concernant les groupes liés, le groupe naphthyle est le groupe lié le plus couramment présent dans les composés synthétiques cannabinoïdes (CS), suivi par les groupes CUMYL, adamantyl et phényl. Parmi les 224 CS étudiés, 57 d'entre eux contiennent des groupements liés qui sont des dérivés d'acides aminés. Certains de ces dérivés d'acides aminés, tels que l'AB(L-Valinamide), l'ADB(L-tert-leucinamide), l'AMB(l'ester méthylique de la D-valine), l'APP(L-phénylalaninamide) et le MDMB(L-tert-leucine), sont disponibles commercialement sous forme de chlorhydrates d'acides aminés. La facilité de synthèse et la puissance plus élevée des CS peuvent influencer la préférence pour certains composés sur le marché. Par exemple, les CS présentant le groupe ADB (L-tert-valinamide) sont plus couramment introduits en Europe que ceux avec les groupes AB (L-Valinamide) ou APP (L-phenylalaninamide); en effet, leur affinité pour les récepteurs RCB1 et RCB2 semble plus élevée que pour les CS présetant les groupes AB et APP (D'après Andrews et al , 2023).



## II.c. Relations Structure-Activité

Les CS répertoriés sont quasi exclusivement des agonistes des récepteurs cannabinoïdes (SCRA), et très peu d'entre eux ont une activité d'inhibiteur de la dégradation ou de la recapture des endocannabinoïdes (comme les composés URB, qui ne sont d'ailleurs pas classés plus haut).

Il s'agit donc ici principalement de mesurer l'évolution de la relation concentration effet des composés et d'en déduire une relation structure activité des CS agonistes des RCB. Les paramètres de mesures utilisés varient en fonction de l'activité (agoniste, antagoniste) à évaluer. La relation structure-activité correspond au lien entre la structure moléculaire et l'activité biologique ou les propriétés physico-chimiques de composés qui sont souvent classés ensemble, en raison de caractéristiques structurales (forme, taille, disposition stéréochimique et la répartition des groupes fonctionnels). La puissance agoniste est évaluée par CE50 (concentration en principe actif induisant 50% de l'effet). La constante de dissociation ( $K_i$ ) permet d'évaluer l'affinité de la substance pour le récepteur d'intérêt.

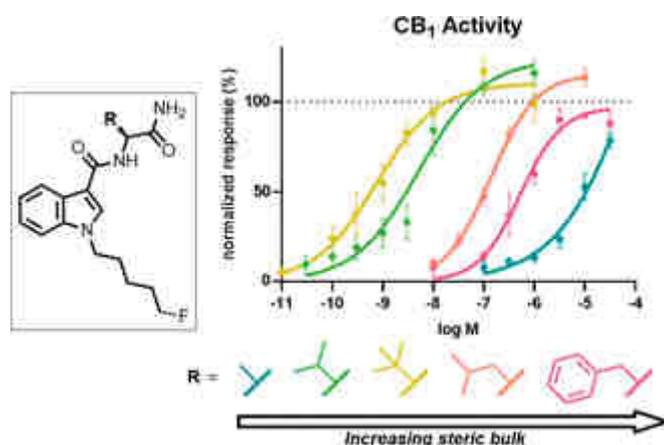


Figure 7 : Profils cannabimimétiques en fonction de la structure, issue de Markham et al, 2022

L'ensemble des données obtenue par Markham et al., donne un aperçu des contributions structurelles aux profils cannabimimétiques de 5F-AB-PINACA, 5F-ADB-PINACA, PX-1, PX-2, NNL-1 et d'autres analogues SCRA.

Les affinités de liaison *in vitro* et les activités fonctionnelles sur RCB1 et RCB2 ont été déterminées à l'aide d'expériences de compétition entre radioligands et d'un test de potentiel membranaire basé sur la fluorescence. Les résultats révèlent que les affinités de

liaison et les activités fonctionnelles varient considérablement d'un composé à l'autre ( $K_i = 0,32$  à  $>10\ 000$  nM,  $EC_{50} = 0,24-1259$  nM). Plusieurs relations structures activités s'observent : l'affinité et la puissance au niveau de CB1 ont changé en fonction du noyau hétérocyclique (indazole > indole > 7-azaindole) et de la chaîne latérale de l'acide aminé correspondant (tert-butyl > iso-propyl > iso-butyl > benzyl > éthyl > méthyl > hydrogène).

Ces résultats permettent d'orienter les réflexions pour anticiper l'évolution des produits sur le marché des NPS.

## **B. ASPECTS TOXICOLOGIQUES**

### **I. Mode de consommation et point épidémiologie**

#### **I.a. Point épidémiologie**

D'après le rapport de l'EMCCDA en 2022, moins de 1% de la population européenne consomme des CS. Cette tendance tend encore à diminuer. Toutefois, les CS sont de plus en plus consommés dans les groupes de populations vulnérables, notamment les prisonniers et les sans-abris. A Mayotte, les consommateurs sont pour la grande majorité des jeunes hommes en situation précaire. Il a été suggéré que la consommation de ce type de substance exacerbe les problèmes existants au sein de ces groupes (agressions, violences..), en plus de créer de nouveaux problèmes sanitaires (intoxications aiguës aux symptômes variés).

Les consommateurs de CS sont déjà consommateurs de cannabis et de mélange d'autres drogues. Le risque des CS dans la population générale est notamment lié à leur propagation dans des produits non identifiés comme contenant des produits synthétiques. Malgré sa prévalence apparemment faible, la recherche de ces substances peut s'avérer pertinente dans des intoxications aiguës ou chez des personnes ayant des comportements à risques.

#### **I.b. Evolution des produits de consommation**

L'essentiel de la consommation de NPS de type CS se fait depuis l'origine sous forme de débris végétaux à fumer (vendu comme "encens"). Le contenu d'un même produit étiqueté varie d'un sachet à l'autre et est une des causes probables des effets variés rapportés par les utilisateurs. En effet, lors d'une analyse menée sur 40 lots de 16 produits d'encens différents,

Hudson et al. (2010) ont identifié 11 CS différents, en différentes combinaisons et proportions, selon les marques et les lots, y compris au sein d'une même marque.

Le cannabis demeure la principale drogue récréative consommée à travers le monde. Or, très récemment, des produits légaux à base de chanvre, très pauvre en THC, se sont révélés être altérés par des CS très actifs. Produire du cannabis pauvre en THC, en plus d'être légal dans certains pays, est en effet moins cher. Il suffit d'ajouter une faible dose de CS pour mimer l'activité recherchée. Ce nouveau moyen de répandre les CS représente un vrai danger sanitaire, spécialement pour les personnes trompées, convaincues de consommer des produits naturels à risques réduits.

“ Pour augmenter les ventes, les CS sont mélangés à d'autres substances, y compris d'autres substances psychoactives comme les sels de bain ou l'ecstasy/Molly par les dealers. Cette nouvelle tendance pose un énorme risque pour la santé, soulevant ainsi des inquiétudes quant à la toxicité accrue de ces substances dangereuses qui sont incorporées dans ces produits (Moritz, 2018).”

D'autres formes de produits attestent du dynamisme du marché et de l'ingéniosité des consommateurs. L'EMCDDA rapporte en 2022 la saisie de produits de vapotage. Ainsi que des saisies carcérales de papiers et de vêtements imbibés de CS. Le danger supplémentaire de ces dernières formes réside dans une répartition non uniforme des substances pouvant être à l'origine de surdosage.

## **II.Effets toxiques**

Le rapport de l'EMCDDA de 2022 réactualise que “les effets typiques des CS sont similaires à ceux connus du THC”. Y sont inclus les effets récréatifs comme la relaxation, l'euphorie, la léthargie, la sédation; mais aussi la confusion, l'anxiété, la peur, l'amnésie, la déréalisation et la dépersonnalisation, une perception altérée de la réalité des dysfonctions cognitives (évaluées par différents procédés), ainsi qu'une performance motrice altérée et l'ataxie (Theunissen et al., 2021). Toutefois, les utilisateurs de CS sont plus souvent sujet à de l'agitation, qu'à de la sédation. Les intoxications sévères sont la cause d'hallucinations, de crises de panique voire de psychoses (épisodes de paranoïa, confusions, parfois accompagnés de comportements agressifs et violents). Ces effets dépendent directement de la dose ingérée et semblent être beaucoup plus prononcés et sévères que ceux du cannabis (Ford et al., 2017).

Les effets cliniques sont de natures variables, avec notamment, mais pas exclusivement, des atteintes cardiaques, rénales, psychiatriques et neurologiques. L'intensité de ces troubles (pouvant aller jusqu'au décès) est également variable et n'est pas toujours dépendante de la dose (la mort peut être l'issue d'une surdose, d'une réaction indésirable, ou d'un suicide consécutif à la consommation (Tournebize et al. 2017). L'imprédictibilité des effets reste essentiellement liée à l'histoire clinique et la sensibilité de chaque individu ainsi qu'à la composition et à la qualité du produit consommé, variable en puissance, en efficacité et en durée d'action, entraînant des expériences différentes pour les utilisateurs (Cooper 2016).

## II.a. Natures et variabilité des effets toxiques

Alves et al. ont collecté en 2020 des résultats d'analyses d'intoxications aiguës décrites dans la littérature, permettant de classer les effets graves observés en fonction de leurs nature et d'établir des tendances dans les effets indésirables observés.

Tableau 2 : Effets indésirables des CS, issu de Alves et al 2020

*Table 4. Summary of clinical side effects with SCs use [adapted from (CDC 2013; Buser et al. 2014; van Amsterdam et al. 2015; Cooper 2016; Lam et al. 2017; Tournebize et al. 2017; Cohen and Weinstein 2018a, 2018b; Alipour et al. 2019)].*

Physiological damage	Side effects
Cardiovascular	Tachycardia/bradycardia, hypertension, myocardial infarction, arrhythmias, chest pain, and palpitations. Risk of cardiovascular disease.
Neuropsychiatric	Severe psychotic symptoms like agitation, aggression, catatonia, paranoia, auditory and visual hallucinations, perceptual alterations, and persistent psychosis episode. Risk of psychotic disorders.
Cognitive	Severe cognitive impairments like memory alteration, attention difficulties, and amnesia. Executive function deficits of working memory and attention.
Neurologic	Dizziness, somnolence, seizures, hypertonicity, hyperflexion, hyperextension, sensation changes, and fasciculations. Structural and functional central nervous system alterations.
Renal	Acute kidney injury, abdominal pain, miosis, mydriasis, xerostomia, hyperthermia, fatigue, rhabdomyolysis, cough, deficits of driving ability. Kidney diseases, insomnia, nightmares, dependency, tolerance, and withdrawal.
Gastrointestinal	Nausea, emesis, appetite change, abdominal pain, diarrhea, excessive thirst, xerostomia and persistent cannabinoid hyperemesis. Severe weight-loss after prolong use.
Ocular	Mydriasis
Metabolic disturbances	Leukocytosis, hypokalemia and metabolic/respiratory acidosis

Parmi les effets graves, on retrouve notamment “des convulsions, des dommages cardiovasculaires, des lésions rénales, des accidents vasculaires cérébraux, des psychoses, de la paranoïa, de l'agression, des attaques de panique, une dépendance, voire la mort.” (Alves et al, 2020). Les effets les plus fréquemment expérimentés par les utilisateurs de CS, sont d'ordre cardiovasculaires (tachycardie/bradycardie). Des infarctus du myocarde ont été rapportés chez des patients très jeunes, y compris avec décès (Alipour et al. 2019).

Concernant les effets psychiatriques, les plus fréquemment rapportés sont l'anxiété et les hallucinations. L'utilisation de CS semble être associée à un risque accru d'idées suicidaires (Cohen et Weinstein 2018). La revue d'Alves (2020) fait mention de deux cas d'hommes sans antécédents de troubles psychiatriques, ni dépistage d'autres substances, qui se sont suicidés peu après la consommation de dérivés JWH et AM-2201. La littérature sur les effets neurotoxiques des CS est importante. Il existe un certain nombre de cas d'AVC rapportés après la consommation de produits contenant des CS. On retrouve aussi une documentation de la néphrotoxicité, par exemple des cas d'insuffisance rénale aiguë après exposition à des produits comme XRL-11 et/ou UR-144 (Buser et al. 2014). Parmi les troubles gastro-intestinaux relevés, on retrouve des symptômes de nausées et vomissements, voire des syndrome d'hyperémèse (Tournebize et al. 2017); des douleurs abdominales et diarrhées, des xérostomies. Les troubles oculaires (surtout mydriase) et métaboliques (leucocytose, l'hypokaliémie et l'acidose métabolique/respiratoire) semblent plus rares.

Concernant la toxicité chronique des CS, elle a été associée à des altérations neuronales structurelles et fonctionnelles, conduisant à un syndrome de dépendance et à des symptômes de sevrage (Evren et Bozkurt 2013). Les utilisateurs chroniques de CS montrent également un dysfonctionnement cognitif et émotionnel ainsi que des déficiences dans la mémoire de travail et à long terme et une élévation des symptômes dépressifs et anxieux (Cohen et al. 2017; Livny et al. 2018). L'évaluation de la mémoire de travail a permis de montrer chez les consommateurs de CS une altération des mécanismes cérébraux neuronaux responsables, en plus d'une réduction du volume de matière grise.

## **II.b. Toxicité aiguës et chroniques comparées au THC**

En comparaison avec une intoxication provoquée par du cannabis organique, dont l'effet lent s'estompe progressivement, l'intoxication par les CS atteint son pic plus rapidement et a une durée plus courte. Dans la majorité des cas, les effets cliniques des CS durent moins de 8 heures, bien qu'ils puissent parfois dépasser 24 heures (Evren et Bozkurt 2013).

La toxicité aiguë de certains CS a été partiellement étudiée dans des études non cliniques. Les données animales ont été largement utilisées pour comparer l'effet de leur toxicité avec ceux du THC, donner une évaluation des relations dose-effets ainsi que de la

dépendance. Cependant, les travaux disponibles portent surtout sur des substances désormais assez anciennes. Il n'existe pas ou encore très peu de données sur les substances les plus récentes. L'interprétation des données animales est limitée par les différences d'expressions des RCB et la pharmacocinétique propre à chaque espèce, d'autant plus que les modes d'administrations employés ne sont pas toujours transposables à l'homme (injection intrapéritonéale). Les études cliniques humaines sont rares, pour des raisons éthiques: les effets, graves et imprévisibles, sont autant de risques réels pour la santé des sujets. Des méthodologies d'administration contrôlées ont néanmoins été développées (Cooper 2018). Les données de toxicité aiguë proviennent donc de rapports de cas sur des empoisonnements aigus, voire de décès. Comme le rapporte l'EMCDDA en 2022, une des principales limites de ces rapports est que l'exposition aux CS est souvent autodéclarée ou basée sur des preuves circonstanciées, plutôt que sur une confirmation analytique ou biologique.

“La psychose et les conditions similaires à la psychose semblent se produire relativement souvent après l'utilisation de CS, probablement en raison de leur haute puissance et de l'absence de CBD dans les préparations. Des études sur le risque relatif des SC par rapport au cannabis naturel pour induire ou évoquer la psychose sont urgemment nécessaires (Alves, 2020).” Les convulsions, le comportement agressif et la rhabdomyolyse sont d'autres effets indésirables graves survenant avec les SC, mais ils sont rarement rapportés avec l'utilisation de cannabis étant donné la faible affinité du THC pour les récepteurs cannabinoïdes (Alipour et al. 2019).

Il y a de plus en plus de preuves que la consommation de CS est associée à des symptômes psychiatriques sévères. L'exposition répétée à ces drogues induit des effets secondaires négatifs généraux qui sont plus graves et durables que ceux liés au D9THC (Cohen et Weinstein 2018).

Concernant la toxicité chronique, ceux-ci semblent assez peu connus comparés aux effets long terme du THC. On sait toutefois grâce à différents modèles *in vitro* et animaux qu'une toxicité chronique liée aux CS existe. Comme le rapporte encore l'EMCDDA en 2022, certaines substances comme le CP-47,497-C8 et le 5F-UR-144 ont montré des effets cytotoxiques, génotoxiques, pro-inflammatoires et neurotoxiques. L'utilisation chronique de cannabinoïdes synthétiques est liée à un risque accru de troubles de santé mentale et de dépendance, ainsi qu'à des effets néfastes sur la santé cardiovasculaire.

Tableau 3: Effets toxiques comparés du THC et des CS, d'après Cohen et Weinstein 2018

Symptômes	types d'effets	CS	THC
neuropsychiatrique	aigus	symptômes psychotiques sévères: agitation, agression catatonie, paranoïa, hallucinations auditives et visuelles, altérations de la perception, psychoses persistantes.	altérations de la perceptions: hallucinations et distorsions de la perception spatiale. agressivité, paranoïa, psychoses prolongées : semble dose dépendantes et sur sujets particulièrement vulnérables.
	chronique	risque de développement de troubles psychotiques.	risque de développement de troubles psychotiques chez les sujets naïfs et vulnérables.
Affect	aigus	humeur négative, attaques de paniques, comportement maniaque, dépression, état d'esprit suicidaire.	anxiété, attaques de panique, surtout chez les utilisateurs naïfs.
	chronique	dépression, irritabilité, anxiété persistante.	risque accru de développement d'anxiété chronique et de troubles de l'humeur.
Cognitif	aigus	déficience cognitive: amnésie, altération de la mémoire et de l'attention	large éventail de déficiences cognitives liées à la dose: attention, fonctions psychomotrices, mémoire de travail, inhibition cognitive.
	chronique	déficit dans les fonctions exécutives : mémoire de travail, et attention.	déficit dans la mémoire court terme, attention, apprentissage verbale, décalage (?), troubles fonctions psychomotrices.
Cardiovasculaire	aigus	Tachycardie, hypertension, infarctus, arythmies, douleurs poitrine et palpitations	risque accru d'accident cardiovasculaire, pression cardiaque réduite, accélération rythme cardiaque

	chronique	risque de développement de maladie cardiovasculaires après usage prolongé	idem
Neurologique	aigus	somnolence, vertiges, convulsions, hypertonicité, hyperflexion, hyperextension, fasciculation	somnolence, vertiges, tensions musculaires.
	chronique	preuves d'altérations structurelles et fonctionnelles du SNC	anomalies structurelles et fonctionnelles dans le SNC notamment o amygdale et hippocampe.
Gastrointestinal	aigus	nausées, vomissements, changement d'appétit.	hyperémèse et augmentation de l'appétit.
	chronique	pertes de poids sévères après usage prolongés.	poids faibles chez les utilisateurs réguliers.
Autres	aigus	lésion rénale aigüe, douleur abdominale, myosis, mydriase, xérostome, hyperthermie, fatigue, rhabdomyolyse, toux, déficits dans la capacité de conduite (véhicule)	bronchodilatation, déficits dans la capacité de conduite (véhicule)
	chronique	maladies rénales, insomnies, cauchemars, dépendances, tolérances, sevrage	risque accru de maladies pulmonaires obstructives, dont cancer du poumon, risque cancer sphère oropharyngée, addiction, tolérance, sevrage.

La grande variabilité de ces effets secondaires indésirables ne s'explique pas uniquement par l'activité d'agonisme aux récepteurs cannabinoïdes des CS utilisés. Un grand travail est mené pour relier les activités pharmacologiques de chaque famille de CS aux effets toxiques observés. D'autres interactions peuvent en effet expliquer une partie de la diversité de ces effets secondaires observés, et peuvent être spécifiques aux CS. Il a notamment été

démonstré que les SCRA (*ie* CS) sont des inhibiteurs spécifiques de la MAO-A et que leur affinité peut varier considérablement entre les SCRA , notamment en fonction de la nature de leur groupe “tête”. Cette activité d’inhibiteur de la monoamine oxydase s’explique par leur similitudes structurelles, ainsi que par des résultats cliniques correspondants (crise hypertensive) de « toxicité monoaminergique » pour les utilisateurs d'IMAO et certains SCRA( Hindson et al, 2023). Cette activité expliquerait donc par exemple l’existence d’arrêts cardiaques parmi les effets toxiques de la consommation de CS.

### **III. Exemple de cas cliniques: prises en charge d’effets toxiques graves**

#### **III.a. Prise en charge d’une rhabdomyolyse (Adedinsewo et al, 2016)**

La rhabdomyolyse est caractérisée par une dégradation rapide des fibres musculaires squelettiques, entraînant la libération de composants cellulaires comme la myoglobine dans le sang, ce qui peut causer des lésions rénales aiguës. Cette affection peut être causée par divers facteurs tels que des blessures musculaires, un exercice physique intense, des chocs électriques, des infections et troubles métaboliques, ainsi que l'usage de drogues et de toxines comme notamment les CS. Les symptômes incluent des douleurs musculaires généralisées, une faiblesse musculaire, un œdème et une sensibilité des muscles, ainsi qu'une urine foncée, de la fatigue, des nausées et des vomissements. Le diagnostic se base sur les antécédents cliniques et l'examen physique, des tests sanguins montrant des niveaux élevés de créatine kinase (CK), la détection de myoglobinurie par analyse d'urine et des tests de la fonction rénale. Le traitement nécessite une hydratation intraveineuse puissante, la correction des anomalies électrolytiques, voire une dialyse pour traiter les lésions rénales. Il est essentiel de surveiller les complications métaboliques et de proposer un traitement rapide pour améliorer les chances de rétablissement.

Un cas clinique en provenance des USA a été rapporté (Adedinsewo et al). Un homme de 27 ans a été amené aux urgences pour agitation et comportement étrange après avoir ingéré du K2 (mélange non identifié de CS). Il avait reçu des benzodiazépines avant son arrivée, ce qui avait stabilisé ses symptômes. À l'hôpital, il ne se souvenait pas de l'incident et a nié toute autre consommation de drogues. Son historique médical comprenait un trouble bipolaire et une ancienne opération pour occlusion intestinale. Il était fumeur mais sans autre consommation de drogues illicites.

Les examens ont révélé une tachycardie initiale, une CPK très élevée et une aspartate aminotransférase légèrement élevée, mais une fonction rénale normale. Un ECG montrait des anomalies bénignes. Il a été diagnostiqué avec une intoxication aux CS et une rhabdomyolyse, et traité par une hydratation intraveineuse agressive.

Deux jours de traitements ont permis de diminuer ses niveaux de CPK et il est sorti de l'hôpital après trois jours, avec pour conseils d'éviter les drogues illicites.

La rhabdomyolyse présentée par le patient était sévère mais la fonction rénale était normale. Bien que ce symptôme soit rare avec les CS, il nécessite une détection précoce. L'agitation sévère du patient a probablement contribué à l'élévation marquée de CPK.

En cas de forte suspicion d'une consommation de CS par un patient jeune, présentant des troubles du comportement, l'équipe recommandait des tests complets (profil métabolique, CPK, acide lactique, dépistage toxicologique, ECG, numération globulaire). L'hydratation IV précoce est essentielle en attendant les résultats. Les benzodiazépines sont recommandées dans le traitement des crises d'agitation causées par les CS.

Un tel rapport de cas montre qu'en l'absence de données sur la ou les molécules consommées, le traitement de la toxicité grave des CS reste limité à la gestion des symptômes.

### **III.b. Prise en charge de cas de catatonie (Khan et al, 2016)**

La catatonie est un état d'anomalie comportementale et d'immobilité neurogène, souvent associé aux troubles psychiatriques tels que les troubles de l'humeur, les psychoses et l'anxiété. Les symptômes incluent la catalepsie, la flexibilité cireuse, la stupeur, le mutisme, l'adoption de postures, les maniérismes et l'écholalie/échopraxie. La physiopathologie reste mal comprise, mais des études suggèrent une perturbation des circuits des ganglions basaux, orbitofrontaux et limbiques. La catatonie peut être induite par un excès de glutamate, et répond aux antagonistes NMDA. Les benzodiazépines (notamment le lorazépan) sont un traitement efficace et rapide, confirmant le diagnostic. La catatonie peut être confondue avec l'intoxication ou le sevrage en raison des symptômes similaires. Deux cas de patients sans troubles psychiatriques préexistants qui ont développé une catatonie prolongée et des déficits cognitifs après l'utilisation de CS ont été rapportés. Le premier d'entre eux concerne un homme afro-américain de 21 ans amené à l'hôpital en raison de symptômes de plus en plus graves sur un an. Il s'était isolé, avait une hygiène médiocre, et des difficultés à s'alimenter sans assistance. Il avait consommé du cannabis occasionnellement et des CS ("Kush") de

façon intensive pendant les 18 mois précédents. Aucun trouble de l'humeur ni psychose n'a été signalé. À l'entretien, il était principalement mutique, lent à répondre, parlait à lui-même et riait de manière inappropriée. Le test urinaire était positif pour le cannabis, mais l'examen médical était négatif. Aux urgences, il a reçu du lorazépam, ce qui a amélioré temporairement ses symptômes catatoniques. En hospitalisation, les symptômes cognitifs ont persisté sous rispéridone, remplacée par l'aripiprazole, la catatonie a été résolue mais pas les déficits cognitifs. Il a été renvoyé avec un traitement à l'aripiprazole pour un suivi en consultation externe.

Le deuxième cas rapporté est celui d'un homme caucasien de 17 ans sans antécédents psychiatriques, présenté aux urgences après une frénésie de deux semaines "Spice". Il avait consommé du cannabis périodiquement pendant un an. Ses symptômes initiaux comprenaient une diminution de la parole, un affect plat, un regard fixe, de l'écholalie, une rigidité musculaire et une bradykinésie. Le test urinaire et l'examen médical étaient négatifs. Admis une première fois sans amélioration sous rispéridone, il a été réadmis avec des symptômes évolués d'euphorie, de grandiosité, de paranoïa, et de désorganisation. Le lorazépam a amélioré sa parole et ses pensées, mais des préoccupations de type délirant ont persisté. L'ajout de l'olanzapine et de l'acide valproïque a amélioré son état. Il a été renvoyé sous ce traitement avec un suivi prévu en consultation externe.

Les deux cas décrits dans cet article concernent des états catatoniques probablement induits par les CS. En effet, aucun lien entre la consommation de cannabis et la catatonie n'a été établi jusqu'ici, rendant ces cas inhabituels. Les patients ont présenté des symptômes après une utilisation chronique et à forte dose de CS. Des troubles cognitifs persistants n'ont pas été signalés auparavant avec SC mais ont été observés ici. Le traitement définitif de la catatonie reste incertain en raison de la diversité des mécanismes sous-jacents; de plus les benzodiazépines n'ont montré que des améliorations transitoires.

L'aripiprazole et l'acide valproïque ont été utilisés comme alternatives aux benzodiazépines, dans les deux cas. L'un a présenté une amélioration notable mais transitoire, l'autre a peu répondu au traitement. Il a été proposé que la catatonie ait un mécanisme pathologique similaire à celui du syndrome malin des neuroleptiques. L'aripiprazole serait alors une option de traitement plausible en raison de son action partielle sur les récepteurs de la dopamine D2 et de la sérotonine de type 1, et son antagonisme sur les récepteurs de la

sérotonine de type 2. L'acide valproïque est proposé comme traitement possible de la catatonie en raison de son action sur l'acide gamma-aminobutyrique.

Les tests de dépistage de drogues courants ne détectent pas les CS et la présence d'adjuvants dans les mélanges de CS complique le diagnostic. Jusqu'à ce que des tests plus rapides soient disponibles, l'historique personnel et collatéral reste primordial pour obtenir des informations cliniques. En effet, les symptômes associés aux CS sont multiples et graves. Les tests disponibles s'avèrent parfois insuffisants pour établir un diagnostic clair. Les cliniciens doivent rester très alertes pour proposer des options de traitement potentielles pertinentes face à des diagnostics complexes. L'arsenal thérapeutique reste limité, soulignant la nécessité de détecter précocement et de comprendre plus profondément la pharmacologie de ces substances.

Les conséquences d'un usage quotidien à long terme apparaissent clairement comme un problème sérieux, mais il existe peu de conseils pour le traitement de l'usage problématique des CS et du sevrage. La popularité continue des CS met en évidence le besoin urgent d'études contrôlées pour caractériser et développer des stratégies de traitement efficaces pour les risques associés à l'intoxication aiguë et à l'utilisation chronique.

### **C. METABOLISATION: MECANISMES ET EVALUATION**

Nous avons vu que les CS émergents sont un défi majeur pour les cliniciens et les laboratoires d'analyses car ils ne sont pas intégrés dans les méthodes de dépistage actuelles et présentent une extrême variabilité imprédictible, tant dans leurs compositions, que dans leurs effets. En clinique, l'urgence exige une prise en charge rapide des symptômes et les outils thérapeutiques restent limités.

La plupart des CS sont des composés extrêmement lipophiles et sont largement métabolisés avant leur excrétion au niveau rénal. Du côté de la détection, la difficulté réside dans la capacité d'identification des principaux métabolites, qui seront les cibles analytiques de choix pour ces nombreuses nouvelles substances. Certains métabolites urinaires hydroxylés sont encore plus toxiques que les CS parents, nécessitant des études de métabolisme approfondies. Un des objectifs majeurs des dernières recherches est d'établir précisément les relations structure-métabolisme (RSM) des différentes familles de CS, afin de mieux comprendre, notamment leurs phases I de biotransformation et d'améliorer ainsi les prédictions de cibles analytiques dans les échantillons urinaires.

La substance JWH-018 est la plus ancienne des CS et donc la mieux connue, notamment sur le plan de la métabolisation. Elle sert de référence pour la comparaison avec le THC. Aujourd'hui, on dispose de suffisamment de données pour établir des schémas de métabolisation des molécules connues en fonction de la famille de CS concernées. Les études contrôlées sur l'administration de CS chez l'humain sont restreintes par des contraintes éthiques (*primum non nocere*): le manque de données sur la toxicité et l'abondance de nouveaux candidats empêche d'envisager des essais cliniques systématiques pour chaque substance émergente. D'autres approches doivent être utilisées pour identifier et caractériser les métabolites urinaires des CS chez l'humain.

## **I. mécanismes pharmacocinétiques et schémas métabolomiques**

### **I.a. Phases de la métabolisation et apport de la pharmacogénétique**

La biotransformation des xénobiotiques, quelles que soient leurs natures, se décompose en deux phases successives de réactions organiques. L'objectif est de transformer des molécules plutôt apolaires et lipophiles en molécules les plus polaires et hydrophiles possible, afin de faciliter leur élimination du corps humain. Les différentes étapes de ce processus sont effectuées au niveau pulmonaire, sanguin, rénal et intestinal, mais surtout au niveau hépatique.

C'est donc sur la métabolisation hépatique que l'essentiel des recherches se concentre, bien que la part de métabolisation pulmonaire ne soit pas à négliger si l'on considère une consommation de xénobiotiques par inhalation.

On distingue deux phases de métabolisation hépatique: la phase I, dite de fonctionnalisation, et la phase II dite de conjugaison. La première phase regroupe les réactions d'oxydation, réduction et hydrolyse. Elles sont médiées par les enzymes microsomales que sont les différentes familles de cytochromes P450. Leur activité peut être induite ou inhibée par d'autres molécules, ce qui sera l'origine d'interactions-avec retard ou accélération de l'élimination, provoquant une potentialisation des effets de la molécule d'intérêt. Les métabolites de phase I sont réputés meilleurs marqueurs pour documenter l'ingestion de CS car ils ont des réponses plus élevées en spectrométrie de masse et sont plus stables que les métabolites de phase II (Diao et al, 2019).

“Des recherches sur le JWH-018 et d'autres CS, tels que les aminoalkylindoles, les cyclohexylphénols et les benzoylindoles, qui partagent des similarités structurales, montrent que les CS sont oxydés par les enzymes cytochrome P450. Les enzymes CYP2C9 et CYP1A2 sont les principaux isoformes de cytochrome P450 impliqués dans l'oxydation du JWH-018.” (Su et al, 2015).

La voie d'administration revêt toute son importance lorsqu'on recherche à déterminer les CYP impliqués dans la métabolisation. En effet “le CYP1A2 pourrait jouer un rôle important dans le métabolisme des CS inhalés par fumée, car il est fortement inductible et abondant dans les poumons. Les enzymes CYP3A4, CYP2C9 et CYP1A2 sont peu exprimés dans les tissus neuronaux et ne sont probablement pas impliqués dans le métabolisme des CS ou du  $\Delta^9$ -THC au niveau du système nerveux central. “ (Su et al 2015).

La phase II regroupe des biotransformations par réaction de conjugaison, permettant d'obtenir des métabolites hydrosolubles, éliminables par voie rénale. Elles sont produites par des enzymes cytosoliques, exprimées majoritairement dans le foie, et dans une moindre mesure au niveau pulmonaire et rénal. La conjugaison est un transfert de groupements polaires par l'acide glucuronique essentiellement, (glucuronoconjugaison) mais aussi d'autres radicaux ( glycine, sulfate, méthyl, acétyl...). La glucuronoconjugaison est catalysée par les UDP-glucuronyl-transférases (UGT) qui favorisent la fixation de l'acide glucuronique sur un atome d'oxygène, d'azote ou de soufre d'une molécule.

On ne dispose pas de beaucoup de données chez l'homme sur l'absorption et la distribution des CS (relativement à leur ancienneté et la profusion de substances). Il s'agit principalement d'observations cliniques liées à des admissions en milieu hospitalier. Cependant, compte tenu du mode de consommation et des propriétés physico-chimiques similaires au THC (liposolubles, non polaires, très volatiles), leur absorption semble être assez comparable. Les dosages réalisés dans un contexte médical ou judiciaire sont actuellement en faveur d'une distribution assez comparable à celle constatée pour le THC.

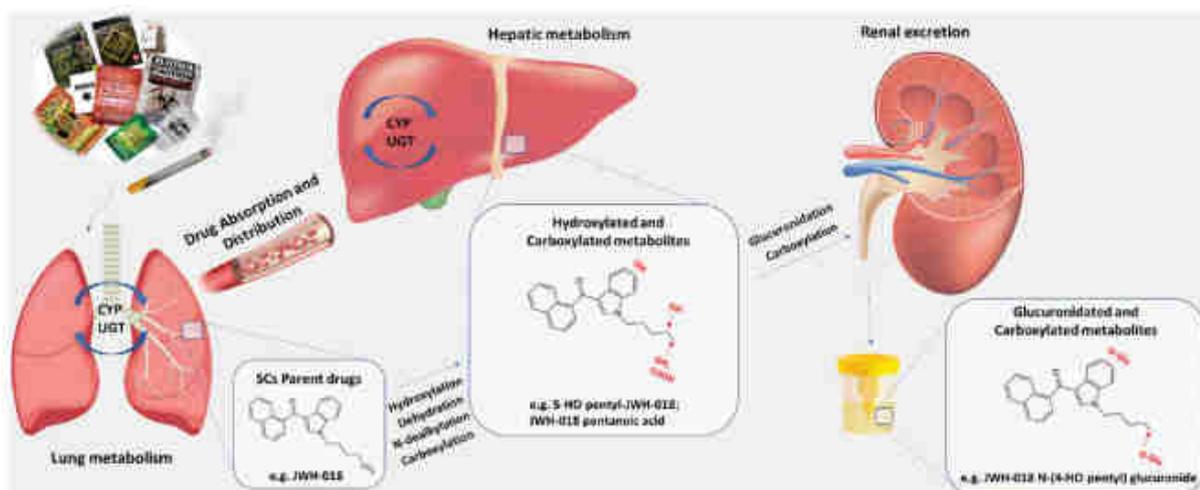


Figure 8. Schematic summary of the absorption, distribution, metabolism and excretion of SCs [adapted from (Brock 2012; Patton et al. 2013)].

Figure 8: Résumé schématique de l'absorption, distribution métabolisation et excrétion des CS, issue de Alves et al, 2020

*Aparté sur l'apport de la pharmacogénétique dans la métabolisation (Zhou et al, 2009)*

La pharmacogénétique est l'étude des variations génétiques entre individus et de leur influence sur la réponse aux médicaments. Les cytochromes P450 (CYP) humains, destinés à la métabolisation des xénobiotiques et de certains composés endogènes, sont primordiaux pour comprendre la grande variabilité interindividuelle en matière de clairance des médicaments et de réponses thérapeutiques en pratique clinique. En effet, les CYP humains sont codés par 57 gènes fonctionnels et 58 pseudogènes, ce qui offre la possibilité d'un important polymorphisme. Les variations dans les enzymes CYP2D6, 2C19 et 2C9 sont les plus courantes dans le métabolisme de phase I des médicaments, puisque près de 80% des médicaments actuels sont métabolisés par ces enzymes. La distribution des allèles variant communs des gènes CYP varie parmi les différentes populations ethniques. Environ 5 à 14 % des Caucasiens, 0 à 5 % des Africains et 0 à 1 % des Asiatiques expriment peu CYP2D6 et sont qualifiés de métaboliseurs lents. Le CYP2C9 est une autre enzyme cliniquement significative présentant de nombreuses variations génétiques. (Zhou et al 2009). On comprend que les polymorphismes génétiques des CYP peuvent augmenter significativement la susceptibilité individuelle à la toxicité des CS. L'exploration des relations gène-dose, gène-concentration et gène-réponse pour ces importants CYP, étant potentiellement des outils pour améliorer la sécurité et l'efficacité des xénobiotiques thérapeutiques, peuvent être une voie pour mieux anticiper les effets indésirables réputés imprévisibles chez les

consommateurs de CS-d'autant plus si les CYP impliqués dans leurs métabolisation sont connus.

### **I.b. La métabolisation de JWH-018 comparée au THC**

La famille des aminoalkylindoles et leurs analogues prédominent sur les marchés illicites internationaux de NPS depuis l'émergence des CS. Le JWH-018 (1-pentyl-3-(1-naphtoyl)indole) est l'un des premiers aminoalkylindoles détectés dans les produits saisis, en Europe et aux Etats-Unis. Ainsi, la majorité des connaissances sur la toxicité des CS proviennent de cas liés au JWH-018. Il s'agit donc de la première substance la plus étudiée en comparaison au THC, tant pour ses effets que pour ses mécanismes d'action, ainsi que sa pharmacocinétique.

Les CS et le  $\Delta^9$ -THC partagent en effet les mêmes cibles pharmacologiques (CB1 et CB2) entraînant des réponses psychoactives et physiologiques comparables. On a vu que les CS provoquent des effets plus graves notamment en raison de leur imprévisibilité. Le  $\Delta^9$ -THC est un agoniste partiel du récepteur CB1, tandis que les CS sont des agonistes complets. Cette différence de puissance est cruciale dans l'évaluation de la toxicité, avec le JWH-018 ayant une affinité pour le récepteur CB1 environ 15 fois supérieure à celle du  $\Delta^9$ -THC.

Pour évaluer la toxicité relative des CS, il importe de connaître les différentes isoformes d'enzymes impliquées dans la métabolisation. Celles-ci impactent le caractère lent ou rapide de l'ensemble du processus, sont soumises à des facteurs environnementaux ou interindividuels plus ou moins impactants dans leur activités et leurs expressions. L'ensemble de ces éléments ont un impact sur l'affinité, l'activité et finalement la toxicité des métabolites excrétés des CS et du  $\Delta^9$ -THC.

On sait que  $\Delta^9$ -THC est oxydé par les isoformes hépatiques et intestinales de CYP450: CYP2C9 et CYP3A4, afin de former un métabolite psychoactif actif, le 11-hydroxy  $\Delta^9$ -THC, ainsi que d'autres intermédiaires non actifs biologiquement. Le métabolite 11-hydroxy  $\Delta^9$ -THC est de courte durée et est ensuite oxydé pour produire des intermédiaires biologiquement inactifs. L'oxydation directe du 11-hydroxy- $\Delta^9$ -THC forme le 11-nor-9-carboxy-  $\Delta^9$ -THC, est ensuite conjugué en position carboxyle pour former l'O-ester glucuronide, le principal métabolite retrouvé dans l'urine humaine. (Su et al, 2015).

Contrairement au  $\Delta^9$ -THC, la plupart des métabolites des CS conservent une activité biologique significative sur les récepteurs CB1. Des recherches sur le JWH-018 et d'autres CS, issus des familles des aminoalkylindoles, des cyclohexylphénols et des benzoylindoles, (partageant des points communs structurels), montrent que ceux-ci sont classiquement oxydés par les CYP450.

L'oxydation du JWH-018 est médiée principalement par les isoformes CYP2C9 et CYP1A2, mais pas par CYP3A4 (un facteur principal dans la métabolisation du  $\Delta^9$ -THC) lorsqu'il est ingéré. Ce dernier semble avoir très peu d'impact sur la métabolisation des CS étudiés.

L'activité de l'isoforme CYP1A2 est influencée par des facteurs environnementaux (par exemple, le tabagisme). Les isoformes CYP2C9 comptent quant à eux plus de 35 variantes alléliques, dont certaines sont associées à une activité enzymatique réduite.

Concernant le métabolisme du  $\Delta^9$ -THC, le rôle du CYP2D6 n'est pas clairement établi. En revanche, cet isoforme est actif sur les CS et pourrait donc jouer un rôle central dans la régulation des concentrations cérébrales des CS et des métabolites actifs.

En effet bien que le CYP2D6 représente 1 à 5 % du contenu hépatique en cytochrome P450, son expression est significative dans le cortex cérébral, l'hippocampe et le cervelet (zones qui expriment par ailleurs les RCB1 en forte concentration). On sait également qu'il existe une variation interethnique dans son expression, permettant l'identification de métaboliseurs lents et ultra rapides. Les premières études cliniques et mécanistiques commencent à éclaircir les comparaisons entre les profils toxicologiques du THC et des CS. Toutefois la contribution totale du CYP2D6 au métabolisme neuronal des CS nécessite des études supplémentaires.

L'isoforme CYP2C9 est actif dans la métabolisation du  $\Delta^9$ -THC et de JWH-018: pour ce dernier, il permet la formation de plusieurs produits conservant l'affinité et l'activité au niveau de RCB1, contre un seul métabolite actif pour le  $\Delta^9$ -THC.

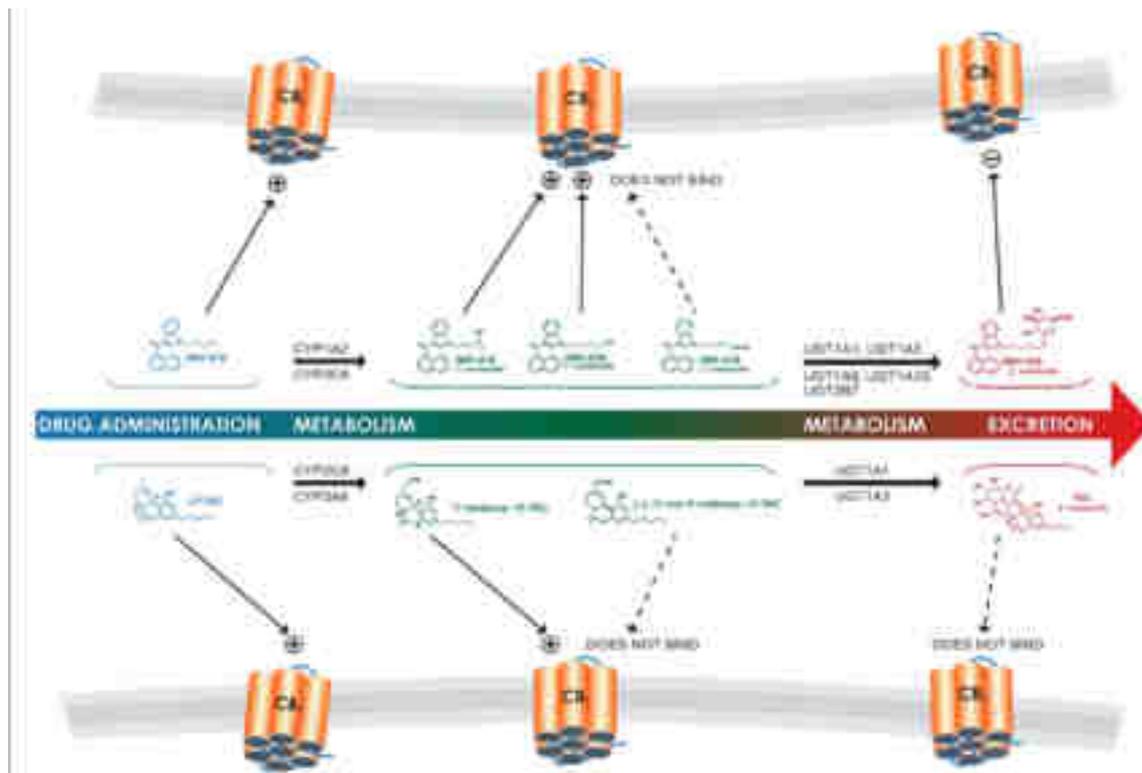


Figure 9: Résumé schématique de l'activité de JWH-018 et du THC pendant leur métabolisation. Issu de Su, 2015

Le schéma ci-dessus résume les données sur le métabolisme, l'excrétion et les interactions potentielles en aval avec les récepteurs CB1 pour le JWH-018 (en haut) et le  $\Delta^9$ -THC (en bas). Le signe "+" indique un agonisme, et le signe "-" indique un antagonisme.

La comparaison des effets de la glucuroconjugaison sur les métabolites de JWH-018 et sur ceux du  $\Delta^9$ -THC, montre encore de grandes différences. En effet, bien que ceux-ci soient également excrétés dans l'urine, les métabolites glucuroconjugués du  $\Delta^9$ -THC ne sont pas affectés, ni dans leur affinité, ni dans leur activité. La glucuroconjugaison a en revanche des effets variés sur les métabolites du JWH-018.

En 2011, Chikalamonda et al. ont évalué l'implication de neuf isoformes recombinantes d'uridine diphosphate-glucuronosyltransférase (UGT) dans l'activité de glucuronidation de JWH-018 et du JWH-073 (il s'agit des deux CS les plus fréquemment identifiés dans les mélanges de K2 en 2011).

Les conjugaisons ont été identifiées et caractérisées à l'aide de la spectrométrie de masse associée à de la chromatographie liquide. Les paramètres cinétiques ont été quantifiés par des méthodes de chromatographie liquide haute performance avec détection UV-visible.

Les principales enzymes impliquées ont été identifiées : UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, UGT1A10 et UGT2B7 montrent des affinités relativement élevées pour les métabolites hydroxylés de JWH-018 et JWH-073 ( les valeurs de Km variant entre 12 et 18  $\mu\text{M}$  pour ces enzymes) et une capacité métabolique élevée pour ces composés, qui permet de suggérer que ces métabolites puissent être rapidement glucuronidés et donc éliminés.

Les étapes de glucuronidation du  $\Delta 9$ -THC sont quant à elles majoritairement médiées par UGT1A1 et UGT1A3. Mazur et al ont mis en évidence en 2009 que le métabolite majoritaire dans les urines était le glucuronide de THC-COOH. Le THC-COOH obtenu après deux oxydations successives de  $\Delta 9$ -THC en phase I n'était pas reconnu par les UGT1A9 et UGT1A10 (actifs pour d'autres niveaux d'oxydation) , mais uniquement par UGT1A1 et UGT1A3. Cette observation permettait par ailleurs de démontrer le rôle prépondérant des cytochromes P450 en amont de l'élimination métabolique des cannabinoïdes.

### **I.c. Interactions drogues/drogues**

Lorsque plusieurs médicaments ou drogues sont combinés, et que leurs actions sont similaires, il semble logique de s'attendre à des effets pharmacologiques additionnés. Les interactions médicamenteuses (ou entre drogues) peuvent également provoquer une activité pharmacologique supérieure à une simple additivité (synergie) ou inférieure (antagonisme), qui peuvent améliorer ou réduire significativement l'effet. Celles-ci ont lieu sur des sites spécifiques, comme les enzymes métaboliques (essentiellement les cytochromes P450), les systèmes d'excrétions ( au niveau hépatique et rénal) et les systèmes de signalisation cellulaire.

En 2013, Brents et al ont réalisé la première étude de caractérisation des interactions entre deux CS fréquemment combinés dans du K2 dans les années 2010, le JWH-018 et JWH-073. En effet, on sait que les préparations de CS vendues contiennent plusieurs substances dans des concentrations et combinaisons variées (non seulement d'un produit à

l'autre, mais aussi d'un lot à l'autre). Les interactions entre ces substances contribuent donc dans une mesure jusqu'ici inconnue aux effets recherchés et aux effets indésirables.

L'étude, réalisée sur des souris, examinait l'hypothèse d'une synergie entre JWH-018 et JWH-073 afin d'évaluer le potentiel thérapeutique de différentes combinaisons de ratios de doses. Les paramètres évalués, *in vivo*, étaient les suivants : une quantification de l'analgésie (évalué par un test d'immersion de la queue), une mesure de l'hypothermie, puisqu'il s'agit d'un effet bien établi de l'activité des agonistes cannabinoïdes (évalué par température rectale), et la perturbation des tâches, effet indésirable fréquent des cannabinoïdes (évalué par un test de réponse opérante maintenue par nourriture).

Deux combinaisons de doses fixes (1:3 et 1:1) ont permis d'observer une synergie *in vivo*. Pour des ratios de 1:1 et 2:3 on observait respectivement une additivité et une synergie dans le test d'immersion de la queue. Les ratios de doses 1:1 et 2:3 ont été additifs pour l'hypothermie, tandis qu'un ratio de doses 1:3 a induit une suppression antagoniste de la réponse alimentaire.

D'autres paramètres *in vitro* ont été évalués afin d'élucider les mécanismes cellulaires sous-jacents des effets de ces interactions : la compétition pour la liaison aux récepteurs d'une part (dans des homogénats de cerveau de souris) et l'inhibition de l'activité de l'adénylyl cyclase médiée par les récepteurs CB1 (dans des cellules Neuro2A sauvages) d'autre part. Une synergie a été observée dans l'analyse de liaison compétitive pour deux ratios (1:5 et 1:10)-suggérant donc plusieurs sites de liaisons RCB1-CS-mais pas dans l'analyse de l'activité de l'adénylyl cyclase (1:5). Dans l'ensemble, ces données montraient que les interactions entre JWH-018 et JWH-073 dépendent des effets et des ratios et peuvent augmenter leur puissance relative des substituts pour des effets subjectifs similaires au  $\Delta^9$ -THC. Considérant que les combinaisons étudiées montraient une potentialisation de l'analgésie mais pas de l'hypothermie ni de la perturbation des tâches, les auteurs considéraient un profil thérapeutique amélioré pour ces cannabinoïdes associés.

L'abus de substances multiples peut entraîner des effets imprévisibles des CS qui peuvent contribuer à des effets recherchés et indésirables encore plus importants. Les interactions entre les CS et la coexposition à d'autres drogues ou médicaments nécessitent encore des investigations.

On sait par exemple que des facteurs environnementaux, comme la consommation de cigarettes, peuvent induire l'activité du CYP1A2, ce qui interfère avec la métabolisation de CS.

De la même manière, les médicaments prescrits peuvent également interférer en entrant en compétition pour la métabolisation par des isoformes P450 de cytochromes, eux mêmes soumis à leurs polymorphismes. Par exemple, le CYP1A2 est fortement inhibé par la ciprofloxacine (antibiotique) ou la fluvoxamine (antidépresseur). Il est par ailleurs responsable de nombreux médicaments antipsychotiques (olanzapine, clozapine, halopéridol et thioridazine), mais est bien conservé et ne possède pas de polymorphismes fonctionnels. Le CYP2C9 est quant à lui une enzyme polymorphe majeure, largement responsable de la métabolisation de plusieurs médicaments fréquemment utilisé (tels que le losartan-antihypertenseur; ou l'ibuprofène-antiinflammatoire non stéroïdien). Il est fortement inhibé notamment par l'acide valproïque (antiépileptique). (Su et al 2015). Considérer la possibilité d'interactions médicamenteuses est primordial dans le cas d'une consommation de CS.

## I.d. Métabolisation en fonction des structures : relations structures-métabolisme

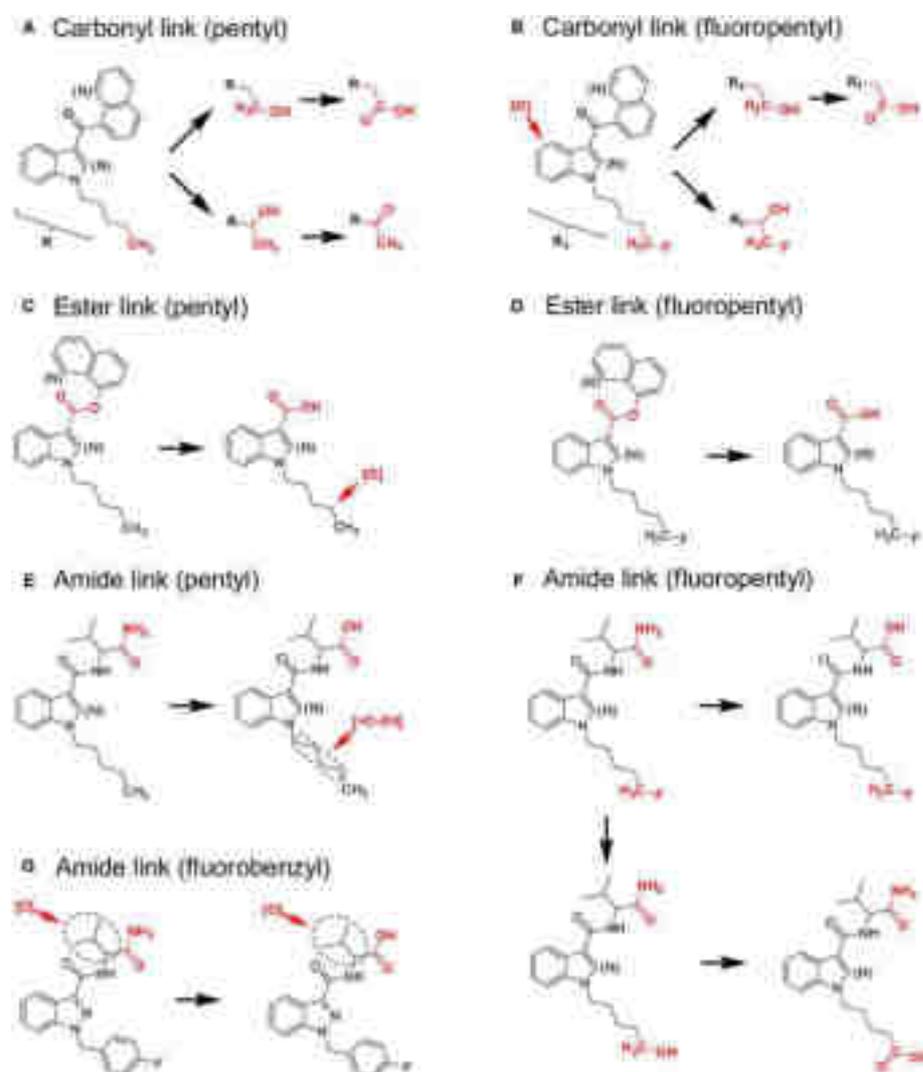


Figure 10 : Schéma de métabolisation en fonction des structures, issu de Diao et al 2019

On sait que les CS sont majoritairement constitués d'un noyau principal, d'un lien et d'une unité secondaire. Ce lien peut être un carbonyle, un ester ou une amide. Remplacer le fluor par de l'hydrogène sur le carbone terminal des CS de type pentylindole/pentylindazole augmente généralement leur puissance. Wohlfarth et al. ont suggéré que les CS avec des chaînes latérales pentyl et 5-fluoropentyl partagent des schémas métaboliques similaires, se métabolisant principalement sur les carbones terminal et avant-dernier de la chaîne pentyl. Les nouveaux CS sur le marché des drogues de synthèse présentent des structures plus diversifiées, ce qui peut impacter leurs voies métaboliques.

Les schémas métaboliques (Figure 10) obtenus par Diao et al en 2019 sont un aboutissement dans l'étude des RSM et contribuent largement à identifier les métabolites urinaires des CS .

On distingue actuellement deux groupes principaux de CS avec un lien carbonyle :  
Ceux possédant un lien carbonyle-pentyl, d'une part, qui principalement métabolisés par hydroxylation aux carbones terminal et avant-dernier, produisant des acides pentanoïques et des métabolites carbonylés; Ceux possédant un lien carbonyle-fluoropentyl, d'autre part: Ces derniers subissent une défluoration oxydative en métabolites  $\omega$ -hydroxyl-pentyl et acide pentanoïque, ainsi que des métabolites hydroxylés caractéristiques conservant le fluor.

Concernant les CS possédant un lien ester : Ceux-ci se divisent aussi en deux groupes, ceux possédant un lien ester-pentyl et ceux possédant un lien ester-fluoropentyl. La principale voie métabolique de ces CS est l'hydrolyse de l'ester. L'acide carboxylique généré est le métabolite marqueur le plus abondant. Dans le cas des ester-pentyl, la chaîne pentyl peut subir une hydroxylation  $\omega$ -1, mais cette oxydation est observée beaucoup moins fréquemment que pour les CS avec un lien carbonyle. Les CS du groupe ester-fluoropentyl peuvent présenter quant à eux une défluoration oxydative de la chaîne  $\omega$ -fluoro-pentyl.

Enfin, les CS possédant un lien amide se divisent en 3 sous groupes. On distingue les CS possédant un lien amide-pentyl, un lien amide fluoropentyl, enfin un lien amide-fluorobenzyl.

Le groupe des CS contenant un lien amide-pentyl comporte un noyau principal de pentyndole ou de pentyndazole, et une unité secondaire d'aminooxobutane. La principale voie métabolique de ce groupe est l'hydrolyse de l'amide terminal en acide carboxylique et une carbonylation supplémentaire, probablement sur le carbone  $\omega$ -1 de la chaîne pentyl.

Le groupe des CS possédant un lien amide-fluoropentyl comporte un noyau principal de  $\omega$ -fluoro-pentyndole ou  $\omega$ -fluoro-pentyndazole, et également une unité secondaire d'aminooxobutane. Les principales voies métaboliques pour ces CS comprennent non seulement l'hydrolyse de l'amide terminal en acide carboxylique comme dans le groupe précédent, mais aussi la défluoration oxydative de la chaîne  $\omega$ -hydroxy-pentyl et une oxydation supplémentaire en acide pentanoïque.

Enfin le groupe des CS possédant un lien amide-fluorobenzyl, comprend des CS dont le noyau principal est le 4-fluoro-benzyl, et possèdent également une unité secondaire d'aminooxobutane. L'hydrolyse de l'amide terminal en acide carboxylique est encore une fois la voie métabolique la plus importante. L'hydroxylation sur l'aminooxobutane se produit avant et après l'hydrolyse.

Dans une étude cherchant à identifier les RSM de CS dérivés de la valine (diméthyl) et de la tert-leucine (triméthyl), possédant des noyaux indole et indazole-3-carboxamides, Castaneto et al.,2015 montraient déjà que lorsque le groupe principal diméthyl est présent, le métabolite le plus abondant formé en phase I de biotransformation est l'acide carboxylique.

Lorsque le triméthyl est présent, cet acide carboxylique était moins abondant (sauf pour MDMA-FUBINACA, probablement en raison de la stabilité du groupement fluorobenzyle).

“Lorsque le groupe principal d'aminomide de diméthyl (AB-) est présent, l'acide carboxylique est formé dans une plus grande mesure en présence d'un noyau d'indazole comparé à un noyau d'indole, mais n'est jamais le métabolite principal. Lorsqu'un groupe principal d'aminomide de triméthyl (ADB-) est présent, l'acide carboxylique n'est qu'un métabolite mineur in vitro, le métabolite le plus prévalent étant déterminé par la labilité relative des autres caractéristiques structurelles présentes.”

Par ailleurs, la stéréochimie ne semble pas impactante mais les analyses chirales suggèrent que les énantiomères (S)-prédominent.

Ces travaux mettent également en évidence que la défluorination oxydative du 5F-MDMA-PINACA (permettant la formation de son métabolite majeur in vitro et in vivo) pouvait avoir lieu sans la présence de NADPH, suggérant l'implication d'enzymes non-CYP. leur formation hépatiques pourraient être dûe à des carboxyl-estérases, principalement la CES-1.

La mesure de “leur lipophilicité in silico ; leur stabilité à court terme dans le plasma, évaluée in vitro dans des conditions physiologiques ; leurs valeurs de liaison aux protéines plasmatiques (PPB) “ étaient déterminées expérimentalement pour la première fois et ont permis “d'étudier les caractéristiques structurales et conformationnelles influençant leur interaction avec les enzymes métaboliques et leurs taux de clairance métabolique (Castaneto, 2015).

Ces données permettent donc d'élucider des RSM afin de tenter de prédire les profils métaboliques de CS apparentés émergents et peuvent raccourcir d'autant les mises à jour de méthodes analytiques.

## II. méthodes d'identification et de caractérisation des métabolites

Des méthodes d'identification par prélèvement dans des milieux biologiques ont déjà été testées. Une fois saisis, les CS sont facilement isolés par chromatographie en phase gazeuse, mais l'identification est compliquée par la difficulté à se procurer des échantillons de références pures, essentiellement lorsqu'ils sont inexistantes mais aussi en raison des restrictions réglementaires dans l'accès à de telles substances. Des tests d'analyses d'échantillons sanguins sont disponibles dans certains laboratoires et les tests d'analyses urinaires commencent à se développer (EMCDDA 2022).

Kintz rapporte en 2020, que des auteurs ont proposé d'étudier des modifications structurales induites par ces molécules en tant que groupe de substances et non plus sous forme individuelle, comme méthode alternative à l'identification directe de substances actives qui s'avère difficile dans les matrices biologiques. "Une approche rapportée d'étudier la fluorescence induite par le noyau indole ou imidazole, commun à tous les cannabinoïdes de synthèse, dans un environnement spécifique. (May et al, 2019). La réponse sur la présence d'un ou plusieurs CS est obtenue très rapidement, mais reste qualitative. Une autre approche est basée sur l'activation mesurable de RCB1 et RCB2 sous l'action d'un agoniste (Noble et al, 2019). Cette activation varie selon la structure chimique de la substance, et permet une corrélation avec l'effet toxique."

De nombreuses stratégies ont été développées afin d'optimiser les investissements et les efforts pour obtenir les meilleurs résultats d'une part dans l'identification des métabolites dans des cultures *in vitro*, et d'autre part dans la caractérisation de leur activité (Diao et al, 2019).

### II.a. méthodes d'identification in vitro

Tableau 4: Résumé des méthodes d'identification in vitro des métabolites des CS actuellement en usage d'après Diao et al, 2019

Méthodes	Avantages	Inconvénients
----------	-----------	---------------

<p>Incubation d'Hépatocytes Humains in vitro</p>	<p>Reproduction cellule de foie humain intacte (enzymes, cofacteurs, transporteurs) grâce à la cryoconservation, les hépatocytes humains isolés de haute qualité sont disponibles dans le commerce et conservent l'activité de la plupart des enzymes de phase I et II. bien établi et bien caractérisé permet d'obtenir des données métaboliques de grande qualité.</p>	<p>Coût</p> <p>Contraintes logistiques : ne pas recongeler donc entièrement utilisé tout de suite, congelé dans l'azote liquide, vérifier la viabilité à la décongélation.</p> <p>Hépatocytes ne représentent que 80% de l'activité enzymatique hépatique : les cellules de Kupffer peuvent fournir in vivo des cofacteurs supplémentaires qui ne sont pas présents in vitro.</p>
--	--	---

<p>Incubation de microsomes in vitro (HLM)</p>	<p>Pour métabolisme par CYP et UGT :simplicité de mise en place, grande disponibilité, possibilité d'inhiber spécifiquement certaines isoenzymes, faible coût</p> <p>« antécédents bien établis dans la recherche sur la biotransformation des médicaments., facilitant l'études des relations structure-métabolisme des CS dérivés de la valine et de la tert-leucine (Franz et al., 2019).</p>	<p>Microsomes enrichis en CYP et UGT : donc pas de compétition avec les autres enzymes ni de métabolites issus de ces enzymes (l'aldéhyde oxydase [AOX], la N-acétyltransférase NAT], la glutathion S-transférase [GST] et la sulfotransférase [SULT]) et de cofacteurs cytosoliques) et donc profil métabolique n'est pas une estimation quantitative du métabolisme in vivo. Voire, peut biaiser totalement le profil toxicologique car affinité molécule supérieur pour ces enzymes et métabolites formés non toxiques. Nécessité d'utiliser d'autres modèles in vivo pour comparer.</p> <p>Pas de traversée de membrane cellulaire reproduite, donc taux de biotransformation plus élevée qu'in vivo.</p> <p>Cofacteurs à ajouter selon voie métabolique (à connaître en amont...+ prix). Certains métabolites</p>
<p>Prédiction in silico</p>	<p>Simplicité, rapidité, pas besoin de standard de référence ni d'incubation HR-MS.</p>	<p>Dépendant du software : certaines voies métaboliques non prise en compte car enzymes non intégrées dans le logiciel+ imprécisions. Coût.</p>

<p>Rat in vivo</p>	<p>Capable de produire des métabolites standards de référence.</p> <p>Prix, facilité de mise en place comparé aux contrôle sur humains, proximité avec les voies métaboliques humaines.</p> <p>Possibilité d'étudier le comportement et la physiologie de l'animal. Détection immédiate de toxicité.</p>	<p>Absence de certaines enzymes (AOX) . l'usage de rats chimériques est efficace mais la qualité des données obtenues ne semblent pas justifier sons coût élevé. Peu disponible sur le marché ce qui empêche son usage sur des études de routines.</p>
<p>Zebrafish in vivo</p>	<p>Petite taille, maintenance facile et coût faible, reproduction rapide. Possibilité de produire de nombreux métabolites oxydatifs et réducteurs de phase I semblables à ceux de l'homme, en grande quantité afin de permettre l'isolement et l'élucidation des structures.</p>	<p>Les différences entre le métabolisme du poisson zèbre et celui de l'homme peuvent limiter l'expansion du modèle du poisson zèbre.</p> <p>récolter l'échantillon d'excrétion dans le réservoir de culture prend plusieurs jours.</p>

Fungus C elegans incubation	.Faible coût, culture facile, grande quantité de métabolites obtenue (plus importante que pour HLM). Génération de métabolites humains de phase I par différentes voies, ( l'hydroxylation, la formation de dihydrodiol, la carboxylation, la déshydrogénation et la formation de cétone..) Outil d'élucidation de certains métabolites de références complémentaire à la spectrométrie de masse à HR (métabolites difficiles à synthétiser, position de groupes hydroxyles sur indol ou indazoles sont déterminables ainsi)	Récolte des échantillons de culture peut prendre plusieurs jours.  Les laboratoire d'analyse toxicologiques médico-légaux disposent rarement de l'équipement et de l'expérience de culture.  Bien que les C. elegans possèdent certaines enzymes CYP450 similaires à l'homme, il existe des incohérences dans le métabolisme, ce qui limite l'expansion du modèle C. elegans pour prédire le métabolisme chez l'homme.
-----------------------------	--	--

Le protocole recommandé par les auteurs est le suivant : déterminer la demi-vie de la molécule étudiée dans des microsomes afin d'anticiper au mieux le programme d'incubation dans les hépatocytes humains. Une fois réalisée l'incubation du CS dans des hépatocytes humains, il faut identifier les métabolites les plus caractéristiques et les plus abondants par HR-MS. Afin de compenser le coût des hépatocytes, les auteurs recommandent d'effectuer des études de métabolisme sur 4 à 6 CS en même temps avec un flacon d'hépatocytes humains. Selon eux, le coût est justifié par l'obtention de données d'excellente qualité.

Idéalement, il faut également confirmer ces métabolites marqueurs par HR-MS dans des échantillons d'urine issus de la collaboration internationale. Il s'agit de discriminer les métabolites des analogues les plus proches de la molécules mère. Les molécules cibles réelles des tests de dépistages sont ainsi identifiées.

La difficulté principale rencontrée dans les résultats obtenus sur la métabolisation des différentes substances à l'étude est la différence entre les profils obtenus *in vitro/in vivo* d'une

part, en comparaison de modèles animaux d'autre part, et leur proximité avec des métabolomes humains.

## **II.b. Apport de la métabolomique**

On sait que détecter et identifier les NPS, par nature éphémères sur le marché, est très laborieux. Dans ce contexte analytique compliqué, une solution avantageuse pourrait être de ne pas se concentrer uniquement sur la détection structurale d'un analyte et de ses métabolites. Le développement de méthodes de dépistage alternatives pourrait permettre d'obtenir, dans les délais adéquats, des réponses concernant la consommation de CS suspectée. L'approche métabolomique semble donc être une stratégie alternative de choix pour identifier les biomarqueurs adéquats dans les tests de dépistage de drogues. La métabolomique consiste à surveiller les variations des petites molécules endogènes (<1 kDa) en réaction à un stimulus choisi, comme la consommation d'une substance. Dans une revue de 2019, Steuer et al. ont réalisé la revue de toute la littérature concernant les stratégies métabolomiques employées pour rechercher des biomarqueurs d'identification de NPS. Ces stratégies s'avèrent donc servir essentiellement d'outil complémentaire pour les études de métabolisme d'une part, avec l'identification de métabolites inconnus ou inattendus comme avantage majeur. D'autre part, elles permettent d'identifier des biomarqueurs endogènes ou des profils métaboliques, notamment pour les CS. Elles permettent aussi de détecter indirectement les tentatives d'altération chimique d'urine. L'étude révèle que la plus grande part des travaux concerne des études sur les effets aigus ou chroniques; les biomarqueurs évaluent jusqu'ici des états de dépendance ou de tolérance.

Les substances endogènes choisies comme marqueurs sont l'objet de changements spécifiques pour toutes les drogues analysées. Ces changements sont statistiquement significatifs, mais d'autres voies analogues peuvent être touchées. D'autre part, les mêmes voies peuvent être affectées par des drogues différentes. La fiabilité actuelle de ces biomarqueurs s'en trouve affaiblie.

Un exemple d'approche métabolomique mise en place avec l'étude de Patton et al (2013), permettait d'étudier le métabolisme humain de JWH-018 et d'AM-2201 (l'analogue fluoré de JWH-018) en s'appuyant sur la chiralité de leurs métabolites. Les premières évaluations semblent permettre d'envisager que cette méthode soutienne à l'avenir les travaux

visant à comprendre les propriétés pharmacocinétiques du JWH-018 et/ou de l'AM 2201. En effet, cette nouvelle méthode chirale permet de séparer entièrement chaque énantiomère, et “offre une quantification précise à faible niveau comparable aux méthodes non chirales, tout en répondant ou dépassant les normes de précision et d'exactitude des laboratoires cliniques et de recherche.”

En effet, le métabolisme de molécules comme JWH-018 ou AM-2201 impliquent plusieurs isoformes de cytochrome P450 (CYP2C9 et CYP1A2 principalement), et produit des métabolites ( $\omega$ )-carboxylés, ( $\omega$ )-monohydroxylés et ( $\omega$ -1)-monohydroxylés. Ces deux derniers conservent une forte affinité pour les RCB1 et une activité pharmacologique significative. Ils sont excrétés après glucuroconjugaison par les UGT (UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, UGT1A10 et UGT2B7 principalement) dans l'urine humaine.

Étant donné que les métabolites ( $\omega$ )- et ( $\omega$ -1)-monohydroxylés du JWH-018 et de l'AM2201 conservent une affinité nanomolaire pour les récepteurs RCB1 et présentent des effets similaires au  $\Delta$ 9-THC chez les animaux en laboratoire, il est essentiel d'étudier les différences de métabolisme, de puissance et d'efficacité des énantiomères chiraux des métabolites ( $\omega$ -1)-monohydroxylés.

L'étude de Patton et al (2013) va donc quantifier chaque énantiomère et d'autres métabolites non chiraux du JWH-018 et de l'AM-2201 dans l'urine humaine par chromatographie liquide chirale couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS). La précision et la reproductibilité de la méthode ont permis de quantifier de très faibles concentrations de métabolites (limite de quantification moyenne de 0,99 ng/mL). La méthode permet de séparer les énantiomères R et S des métabolites ( $\omega$ -1)-monohydroxylés et de résoudre les métabolites isobares. Les résultats ont mis en évidence des schémas d'excrétion spécifiques aux énantiomères. En effet, l'énantiomère (S) du métabolite JWH-018-( $\omega$ -1)-monohydroxylé était majoritairement excrété (>87%) sous forme de conjugué de l'acide glucuronique. L'AM2201-( $\omega$ -1) en revanche, montrait une faible abondance relative (<5%) et sans énantiospécificité (ratio d'environ 50/50 des deux énantiomères).

“L'analyse de quinze échantillons d'urine humaine contenant des métabolites du JWH-018 et de l'AM2201 a révélé des différences métaboliques interindividuelles et a démontré une énantiosélectivité humaine dans la conjugaison des métabolites

( $\omega$ -1)-monohydroxylés. Des études supplémentaires valident également cette approche dans les tissus cérébraux, hépatiques et pulmonaires des rongeurs ainsi que dans le sang caprin (Patton et al, 2013)”.

Il s'agit de la première étude à évaluer la chiralité des métabolites humains du JWH-018 et de l'AM-2201 dans des échantillons d'urine humaine et à suggérer des différences métaboliques entre individus, ouvrant une nouvelle piste pour comprendre la toxicité et les conséquences cliniques de ces métabolites chiraux. La grande variabilité observée dans les profils métaboliques humains peut refléter les polymorphismes génétiques ainsi que l'inhibition ou l'induction des enzymes P450 et UGT. Des études humaines plus larges utilisant la méthode chirale pourront permettre d'élucider avec encore plus de précision la pharmacocinétique de ces drogues couramment utilisées, ainsi que la relation entre les symptômes cliniques et leur élimination.

## CONCLUSION

La consommation de CS est devenue un problème de santé publique majeur. Il s'agit d'une famille de drogues disponible facilement, qui grandit et dont les *drug designers* ont pour but d'échapper aux détections et aux réglementations non uniformes à travers le monde. Un important travail de dénomination et de classification a été déployé pour référencer toutes les substances connues et améliorer l'interopérabilité entre les différents acteurs chargés de les suivre. Les mélanges consommés ont des effets rapides, puissants, mais souvent indésirables et potentiellement mortels. Leur compositions sont le plus souvent inconnues du consommateur. La prise en charge des effets indésirables par les services de soins ne peut être optimale. La consommation de cannabinoïdes de synthèses est, au même titre que d'autres drogues, un danger pour les consommateurs, et leur entourage.

L'abus généralisé de CS met en lumière la nécessité de mieux évaluer les effets des CS *in vivo*. D'abord, pour comprendre l'interaction de ces substances avec leurs récepteurs, cannabinoïdes ou non, notamment dans le système nerveux central; ensuite, afin de mieux caractériser pour chacune d'entre elles leurs caractéristiques pharmacologiques; afin également de développer correctement une réglementation uniformisée, et enfin de développer des traitements et prise en charge contre ces intoxications.

Les connaissances tirées de cas cliniques peuvent servir la recherche sur les limites actuelles du potentiel thérapeutique du système endocannabinoïde pour l'élaboration de nouveaux médicaments. De plus, les études menées *in vitro* et sur des animaux ont montré leurs limites dans l'étude de la métabolisation. D'une part les profils métaboliques, s'ils présentent de nombreux intérêts, ne sont pas toujours transposables; d'autre part la consommation humaine est toujours celle d'un mélange de substances interagissant éventuellement avec d'autres types de facteurs. Les substances peuvent donc être en concurrence lors des différentes phases de la métabolisation et certains effets potentialisés. Les enzymes métaboliques impliquées présentent elles-mêmes des polymorphismes, introduisant un niveau supplémentaire d'imprévisibilité dans les effets. Les médicaments agonistes de RCB1, proches parents des SCRA, restent donc rares jusqu'à aujourd'hui et jamais prescrits en première intention.

De récents travaux de détection de NPS dans les eaux usées laissent présager un usage potentiellement étendu aux CS, dans le but a minima d'une meilleure surveillance épidémiologique. Il existe aujourd'hui plusieurs méthodes de détections mais celles-ci exigent de connaître les nouveaux composés disponibles, les identifier correctement dans un métabolisme variable et vaste, et disposer de substances de références pures (Kintz 2020). Ces références sont souvent difficiles à obtenir.

Ce domaine de recherche semble aujourd'hui marqué par une ambivalence. D'une part, de nombreuses équipes sont mobilisées dans le développement des connaissances relatives aux différents métabolites, de leurs activités au moyen de les identifier et de les détecter, ceci afin de développer une prise en charge thérapeutique affinée pour les utilisateurs victimes d'effets indésirables. D'autre part, une partie de la recherche reste orientée vers le potentiel thérapeutique de telles substances, permettant de ne pas renoncer aux promesses entrevues lors de la découverte de l'endocannabidiome. La complémentarité de ces deux orientations laisse présager le meilleur.

## **BIBLIOGRAPHIE**

Adedinsewo, D. A., Odewole, O., & Todd, T. (2016). Acute Rhabdomyolysis Following Synthetic Cannabinoid Ingestion. *North American Journal of Medical Sciences*, 8(6), 256-258. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.185038>

Agostini M, Favretto D, Renzoni C, Vogliardi S, Duranti A. Characterization of URB Series Synthetic Cannabinoids by HRMS and UHPLC-MS/MS. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Jan 29;16(2):201. doi: 10.3390/ph16020201. PMID: 37259350; PMCID: PMC9966132.

Alam RM, Keating JJ. Adding more“spice” to the pot: A review of the chemistry and pharmacology of newly emerging heterocyclic synthetic cannabinoid receptor agonists. *Drug Test Anal*. 2020;12:297–315. <https://doi.org/10.1002/dta.2752>

Alipour A, Patel PB, Shabbir Z, Gabrielson S. Review of the many faces of synthetic cannabinoid toxicities. *Mental Health Clinician*. 2019;9(2):93-99. doi:[10.9740/mhc.2019.03.093](https://doi.org/10.9740/mhc.2019.03.093)

Andrews, R, Jorge, R, Christie, R, Gallegos, A. From JWH-018 to OXIZIDS: Structural evolution of synthetic cannabinoids in the European Union from 2008 to present day. *Drug Test Anal*. 2023; 15(4): 378-387. doi:[10.1002/dta.3422](https://doi.org/10.1002/dta.3422)

Brents LK, Zimmerman SM, Saffell AR, Prather PL, Fantegrossi WE. Differential drug-drug interactions of the synthetic Cannabinoids JWH-018 and JWH-073: implications for drug abuse liability and pain therapy. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013;346(3):350-361. doi:10.1124/jpet.113.206003

Brandon AM, Antonides LH, Riley J, et al. A Systematic Study of the In Vitro Pharmacokinetics and Estimated Human In Vivo Clearance of Indole and Indazole-3-Carboxamide Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists Detected on the Illicit Drug Market. *Molecules*. 2021;26(5):1396. Published 2021 Mar 5. doi:10.3390/molecules26051396

Brown, J. D., Rivera Rivera, K. J., Hernandez, L. Y. C., Doenges, M. R., Auchey, I., Pham, T., & Goodin, A. J. (2021). Natural and Synthetic Cannabinoids : Pharmacology, Uses, Adverse Drug Events, and Drug Interactions. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 61(S2), S37-S52. <https://doi.org/10.1002/jcph.1871>

Buser GL, Gerona RR, Horowitz BZ, et al. Acute kidney injury associated with smoking synthetic cannabinoid. *Clinical Toxicology*. 2014;52(7):664-673. doi:[10.3109/15563650.2014.932365](https://doi.org/10.3109/15563650.2014.932365)

Castaneto MS, Gorelick DA, Desrosiers NA, Hartman RL, Pirard S, Huestis MA. Synthetic cannabinoids: epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. *Drug Alcohol Depend.* 2014;144:12-41. doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.08.005

Cherki S, Le point SINTES n°8, OFDT, Septembre 2022.

Chimalakonda KC, Bratton SM, Le VH, et al. Conjugation of synthetic cannabinoids JWH-018 and JWH-073, metabolites by human UDP-glucuronosyltransferases. *Drug Metab Dispos.* 2011;39(10):1967-1976. doi:10.1124/dmd.111.040709

Cohen K, Kapitány-Fövény M, Mama Y, et al. The effects of synthetic cannabinoids on executive function. *Psychopharmacology (Berl).* 2017;234(7):1121-1134. doi:10.1007/s00213-017-4546-4

Cohen K, Weinstein A. The Effects of Cannabinoids on Executive Functions: Evidence from Cannabis and Synthetic Cannabinoids—A Systematic Review. *Brain Sciences.* 2018;8(3):40. doi:[10.3390/brainsci8030040](https://doi.org/10.3390/brainsci8030040)

Cooper ZD. Adverse Effects of Synthetic Cannabinoids: Management of Acute Toxicity and Withdrawal. *Curr Psychiatry Rep.* 2016;18(5):52. doi:[10.1007/s11920-016-0694-1](https://doi.org/10.1007/s11920-016-0694-1)

Cooper ZD, Poklis JL, Liu F. Methodology for controlled administration of smoked synthetic cannabinoids JWH-018 and JWH-073. *Neuropharmacology.* 2018;134(Pt A):92-100. doi:10.1016/j.neuropharm.2017.11.020

Delvaux A. Evaluation de l'approche par mobilité ionique couplée à la spectrométrie de masse pour l'analyse métabolomique: de la séparation de composés isomères en matrices complexes à la création d'une base de données pour une identification accrue. Chimie théorique et/ou physique. Sorbonne Université, 2021. Français. NNT : 2021SORUS168 . tel-03481970

Deventer MH, Van Uytvanghe K, Vinckier IMJ, Reniero F, Guillou C, Stove CP. A new cannabinoid receptor 1 selective agonist evading the 2021 "China ban": ADB-FUBIATA. *Drug Test Anal.* 2022;14(9):1639-1644. doi:10.1002/dta.3285

Deventer MH, Van Uytvanghe K, Vinckier IMJ, Reniero F, Guillou C, Stove CP. Cannabinoid receptor activation potential of the next generation, generic ban evading OXIZID synthetic cannabinoid receptor agonists. *Drug Test Anal.* 2022; 14(9): 1565-1575. doi:[10.1002/dta.3283](https://doi.org/10.1002/dta.3283)

Di Marzo V, Bisogno T, De Petrocellis L, et al. Highly selective CB(1) cannabinoid receptor ligands and novel CB(1)/VR(1) vanilloid receptor "hybrid" ligands. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;281(2):444-451. doi:10.1006/bbrc.2001.4354

Dvoráckó, Szabolcs, Marilisa Pia Dimmito, Jessica Sebastiani, Giuseppe La Regina, Romano Silvestri, Stefano Pieretti, Azzurra Stefanucci, Csaba Tömböly, et Adriano Mollica. « Rimonabant-Based Compounds Bearing Hydrophobic Amino Acid Derivatives as Cannabinoid Receptor Subtype 1 Ligands ». *ACS Medicinal Chemistry Letters* 14, n° 4 (13 avril 2023): 479-86. <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.3c00024>.

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2023)[Internet] *European Drug Report 2023: Trends and Developments* (consulté le 30 mai 2024) Disponible sur: [https://www.emcdda.europa.eu/publications/european-drug-report/2023\\_en](https://www.emcdda.europa.eu/publications/european-drug-report/2023_en)

Evren C, Bozkurt M. Synthetic cannabinoids: Crisis of the decade. *Dusunen Adam - The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences.* 2013;26(1):1-11. doi:[10.5350/DAJPN20132601001](https://doi.org/10.5350/DAJPN20132601001)

Franz, F., Jechle, H., Wilde, M. *et al.* Structure-metabolism relationships of valine and *tert*-leucine-derived synthetic cannabinoid receptor agonists: a systematic comparison of the in vitro phase I metabolism using pooled human liver microsomes and high-resolution mass spectrometry. *Forensic Toxicol* 37, 316–329 (2019). <https://doi.org/10.1007/s11419-018-00462-x>

Fride, E. (2002). Endocannabinoids in the central nervous system-an overview. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)*, 66(2-3), 221-233.

Ford BM, Tai S, Fantegrossi WE, Prather PL. Synthetic Pot: Not Your Grandfather's Marijuana. *Trends Pharmacol Sci.* 2017;38(3):257-276. doi:10.1016/j.tips.2016.12.003

Gomes TM, Dias da Silva D, Carmo H, Carvalho F, Silva JP. Epigenetics and the endocannabinoid system signaling: An intricate interplay modulating neurodevelopment. *Pharmacol Res.* 2020;162:105237. doi:10.1016/j.phrs.2020.105237

Goullé JP, Guerbet M. Les grands traits de la pharmacocinétique du delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) ; les nouveaux cannabinoïdes de synthèses ; le cannabis et la sécurité routière, 25 mars 2014, *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2014, 198, no 3, 541-557

Haute Autorité de Santé: Accomplia[Internet] consulté le 12/11/2023 Disponible sur: [Haute Autorité de Santé - ACOMPLIA \(rimonabant\) \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices/medicaments/acomplia)

Hindson SA, Andrews RC, Danson MJ, et al. Synthetic cannabinoid receptor agonists are monoamine oxidase-A selective inhibitors. *FEBS J.* 2023;290(12):3243-3257. doi:10.1111/febs.16741

Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, Felder CC, Herkenham M, Mackie K, Martin BR, et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev* 2002;54:161–202. [PubMed: 12037135]

Hudson S, Ramsey J, King L, Timbers S, Maynard S, Dargan PI, et al. Use of high-resolution accurate mass spectrometry to detect reported and previously unreported cannabinomimetics in “herbal high” products. *J Anal Toxicol* 2010;34(5):252–60.

Hudson BD, Hébert TE, Kelly ME. Physical and functional interaction between CB1 cannabinoid receptors and beta2-adrenoceptors. *Br J Pharmacol.* 2010;160(3):627-642. doi:10.1111/j.1476-5381.2010.00681.x

Ignatowska-Jankowska BM, Baillie GL, Kinsey S, Crowe M, Ghosh S, Owens RA, Damaj IM, Poklis J, Wiley JL, Zanda M, Zanato C, Greig IR, Lichtman AH, and Ross RA (2015) A cannabinoid CB1 receptor positive allosteric modulator reduces neuropathic pain in the mouse with no psychoactive effects. *Neuropsychopharmacol* 40:2948-2959.

Khan M, Pace L, Truong A, Gordon M, Moukaddam N. Catatonia secondary to synthetic cannabinoid use in two patients with no previous psychosis. *Am J Addict.* 2016 Jan;25(1):25-7. doi: 10.1111/ajad.12318. PMID: 26781357.

Kintz P, Cannabis et cannabinoïdes de synthèse. À propos de leur détection biologique, Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, Volume 204, Issue 6, 2020, 577-582, ISSN 0001-4079, <https://doi.org/10.1016/j.banm.2020.04.003>.

Livny A, Cohen K, Tik N, Tsarfaty G, Rosca P, Weinstein A. The effects of synthetic cannabinoids (SCs) on brain structure and function. *European Neuropsychopharmacology.* 2018;28(9):1047-1057. doi:[10.1016/j.euroneuro.2018.07.095](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.07.095)

Maccarrone M, Marzo VD, Gertsch J, et al. Goods and Bads of the Endocannabinoid System as a Therapeutic Target: Lessons Learned after 30 Years. *Pharmacological Reviews*. 2023;75(5):885-958. doi:[10.1124/pharmrev.122.000600](https://doi.org/10.1124/pharmrev.122.000600)

Markham J, Sparkes E, Boyd R, et al. Defining Steric Requirements at CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub> Cannabinoid Receptors Using Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists 5F-AB-PINACA, 5F-ADB-PINACA, PX-1, PX-2, NNL-1, and Their Analogues. *ACS Chem Neurosci*. 2022;13(8):1281-1295. doi:10.1021/acchemneuro.2c00034

May B, Naqi HA, Tipping M, et al. Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists Detection Using Fluorescence Spectral Fingerprinting. *Anal Chem*. 2019;91(20):12971-12979. doi:10.1021/acs.analchem.9b03037

Mazur A, Lichti CF, Prather PL et al. Characterization of Human Hepatic and Extrahepatic UDP-Glucuronosyltransferase Enzymes Involved in the Metabolism of Classic Cannabinoids. *Drug Metab Dispos*. 2009;37(7):1496-1504. doi:10.1124/dmd.109.026898

Mechoulam R, Gaoni Y. The absolute configuration of delta-1-tetrahydrocannabinol, the major active constituent of hashish. *Tetrahedron Lett*. 1967;12:1109-1111. doi:10.1016/s0040-4039(00)90646-4

Milligan G, Smith NJ. Allosteric modulation of heterodimeric G-protein-coupled receptors. *Trends Pharmacol Sci*. 2007;28(12):615-620. doi:10.1016/j.tips.2007.11.001

Moritz E, Austin C, Wahl M, et al. Notes from the Field: Outbreak of Severe Illness Linked to the Vitamin K Antagonist Brodifacoum and Use of Synthetic Cannabinoids - Illinois, March-April 2018. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2018 Jun;67(21):607-608. DOI: 10.15585/mmwr.mm6721a4. PMID: 29851941; PMCID: PMC6038901.

Navarro, M.; Hernández, E.; Muñoz, R.M.; del Arco, I.; Villanúa, M.A.; Carrera, M.R.A.; de Fonseca, F.R. Acute administration of the CB<sub>1</sub> cannabinoid receptor antagonist SR 141716A induces anxiety-like responses in the rat. *Neuroreport* **1997**, 8, 491–496

Noble C, Caninaert A, Linnet K, Stove CP. Application of an activity-based receptor bioassay to investigate the in vitro activity of selected indole- and indazole-3-carboxamide-based

synthetic cannabinoids at CB1 and CB2 receptors. *Drug Test Anal.* 2019;11(3):501-511. doi:10.1002/dta.2517.

Richeval C, Humbert L, Dupilet M, Saint-Omer A, Cottureau V, et al. Un panorama actuel de la nature de « La Chimique » consommée à Mayotte : résultats préliminaires de CHASSE-MARÉE. *Toxicologie Analytique et Clinique* (2023), <https://doi.org/10.1016/j.toxac.2023.03.043>

Roque-Bravo R, Silva RS, Malheiro RF, et al. Synthetic Cannabinoids: A Pharmacological and Toxicological Overview. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2023;63:187-209. doi:10.1146/annurev-pharmtox-031122-113758

Schaefer N, Wojtyniak JG, Kroell AK, et al. Can toxicokinetics of (synthetic) cannabinoids in pigs after pulmonary administration be upscaled to humans by allometric techniques?. *Biochem Pharmacol.* 2018;155:403-418. doi:10.1016/j.bcp.2018.07.029

Shanks KG, Clark W, Behonick G. Death Associated With the Use of the Synthetic Cannabinoid ADB-FUBINACA. *J Anal Toxicol.* 2016;40(3):236-239. doi:10.1093/jat/bkv142

Stasiulewicz A, Znajdek K, Grudzień M, Pawiński T, Sulkowska JI. A Guide to Targeting the Endocannabinoid System in Drug Design. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020; 21(8):2778. <https://doi.org/10.3390/ijms21082778>

Patton AL, Seely KA, Chimalakonda KC, Tran JP, Trass M, Miranda A, Fantegrossi WE, Kennedy PD, Dobrowolski P, Radomska-Pandya A, McCain KR, James LP, Endres GW, Moran JH. Targeted metabolomic approach for assessing human synthetic cannabinoid exposure and pharmacology. *Anal Chem.* 2013 Oct 1;85(19):9390-9. doi: 10.1021/ac4024704. Epub 2013 Sep 12. PMID: 23987522.

Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub>. *Pharmacol Rev.* 2010;62(4):588-631. doi:10.1124/pr.110.003004

Potts AJ, Cano C, Thomas SHL, Hill SL. Synthetic cannabinoid receptor agonists: classification and nomenclature. *Clin Toxicol (Phila).* 2020 Feb;58(2):82-98. doi: 10.1080/15563650.2019.1661425. Epub 2019 Sep 16. PMID: 31524007.

Richeval C, Humbert L, Dupilet M, Saint-Omer A, Cottereau V, et al. Un panorama actuel de la nature de « La Chimique » consommée à Mayotte : résultats préliminaires de CHASSE-MARÉE. *Toxicologie Analytique et Clinique* (2023), <https://doi.org/10.1016/j.toxac.2023.03.043>

Roussel O et al. The emergence of synthetic cannabinoids in Mayotte. *Toxicologie Analytique et Clinique* (2015) <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxac.2014.12.002>

Schaefer N, Wojtyniak JG, Kroell AK, et al. Can toxicokinetics of (synthetic) cannabinoids in pigs after pulmonary administration be upscaled to humans by allometric techniques?. *Biochem Pharmacol.* 2018;155:403-418. doi:10.1016/j.bcp.2018.07.029

Seely KA, Lapoint J, Moran JH, Fattore L. Spice drugs are more than harmless herbal blends: a review of the pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012;39(2):234-243. doi:10.1016/j.pnpbp.2012.04.017

Shu-Feng Zhou , Jun-Ping Liu , and Balram Chowbay, REVIEW ARTICLE Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact *Drug Metabolism Reviews*, 2009; 41(2): 89–295

Steuer AE, Brockbals L, Kraemer T. Metabolomic Strategies in Biomarker Research-New Approach for Indirect Identification of Drug Consumption and Sample Manipulation in Clinical and Forensic Toxicology? *Front Chem.* 2019 May 10;7:319. doi: 10.3389/fchem.2019.00319. PMID: 31134189; PMCID: PMC6523029.

Su MK, Seely KA, Moran JH, Hoffman RS. Metabolism of classical cannabinoids and the synthetic cannabinoid JWH-018. *Clin Pharmacol Ther.* 2015 Jun;97(6):562-4. doi: 10.1002/cpt.114. Epub 2015 Apr 17. PMID: 25788107.

Systematic Naming for MDA19 [Internet](cité 25 mai 2024)Disponible sur: [Systematic Naming for MDA19.pdf \(caymanchem.com\)](#)

Theunissen EL, Reckweg JT, Hutten NRPW, et al. Intoxication by a synthetic cannabinoid (JWH-018) causes cognitive and psychomotor impairment in recreational cannabis users. *Pharmacol Biochem Behav.* 2021;202:173118. doi:10.1016/j.pbb.2021.173118

Tournebize J, Gibaja V, Kahn JP. Acute effects of synthetic cannabinoids: Update 2015. *Subst Abus*. 2017;38(3):344-366. doi:10.1080/08897077.2016.1219438

Wohlfarth A, Weinmann W. Bioanalysis of new designer drugs. *Bioanalysis*. 2010;2(5):965-979. doi:[10.4155/bio.10.32](https://doi.org/10.4155/bio.10.32)

Yang, X., Wang, X., Xu, Z. *et al.* Molecular mechanism of allosteric modulation for the cannabinoid receptor CB1. *Nat Chem Biol* **18**, 831–840 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41589-022-01038-y>

Zhou SF, Liu JP, Chowbay B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug Metab Rev*. 2009;41(2):89-295. doi: 10.1080/03602530902843483. PMID: 19514967.

**Annexe 1 : Questionnaire d'enquête épidémiologique à destination des consommateurs de Chimique, projet CHASSE-MAREE.**

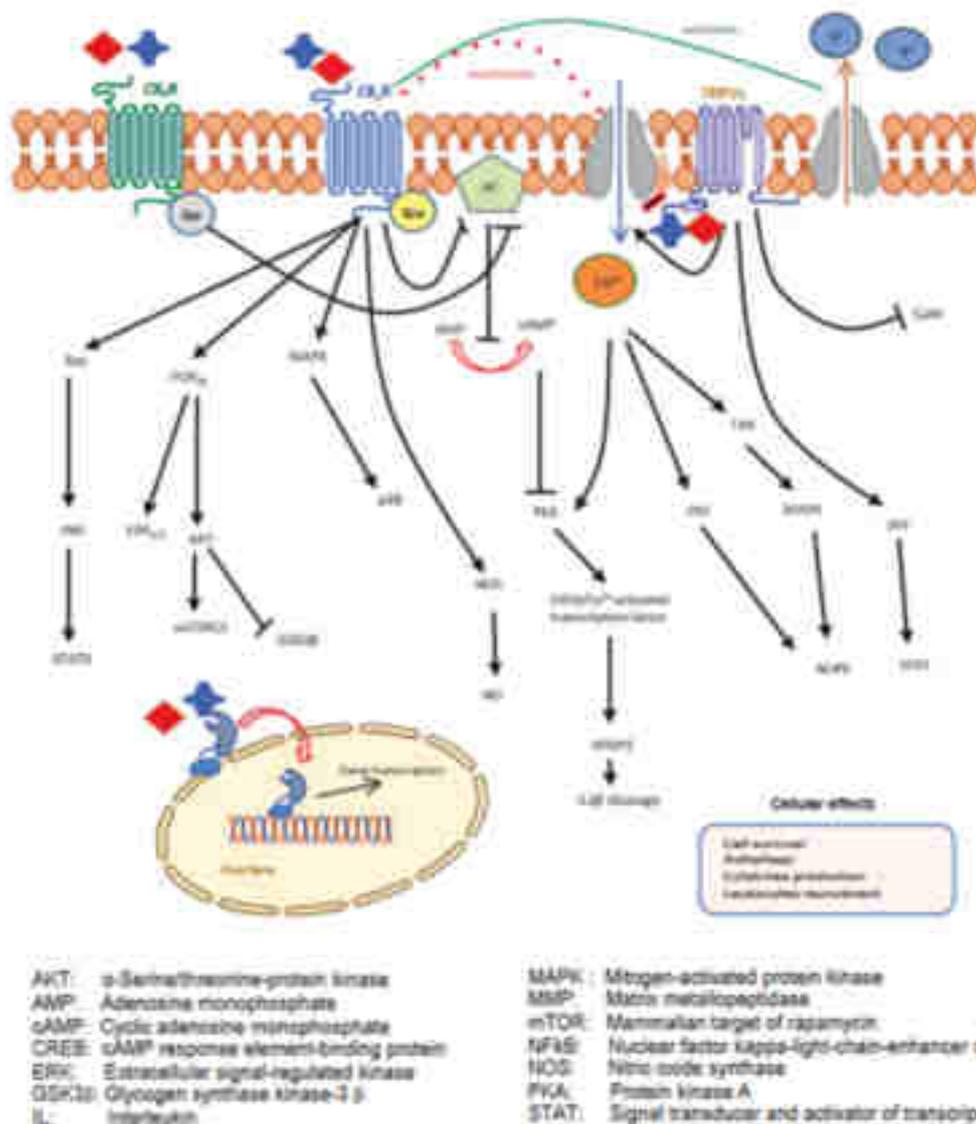


Certains résultats de cette enquête ont été partagés le 20 septembre 2023 lors du 2ème colloque « Addictions » qui s’est déroulé au Pôle Excellence Rurale de Coconi.

Parmi les consommateurs, 41% d’entre eux ne savent pas ce qu’ils consomment. Seulement 2,5% d’entre eux consomment pour le plaisir et 36.3% reconnaissent consommer pour oublier leurs problèmes.

La composition de la chimique était différente en ville et en prison.

**Annexe 2 : Schéma des voies de signalisations endocannabinoïde (issu de Maccarrone et al, 2023)**



L'anandamide et le 2-arachidonoylglycerol sont deux endocannabinoïdes capables d'activer directement des voies de transductions très variées : non seulement RCPG, mais aussi des canaux d'ions et des récepteurs nucléaires activant la transcription de gènes.

### Annexe 3 : Résumé des effets secondaires aigus et prolongés observés après consommation de cannabis comparé à la consommation de CS. (Cohen & Weinstein 2018)

TABLE 1 | Summary of acute and long-term clinical side effects of cannabinoid-based drugs.

Symptoms	Type of effect*	Type of drug
		<b>Synthetic Cannabinoids</b>
Neurocognitive	Acute	Severe psychotic symptoms including agitation (15), aggression, catatonia, paranoia, auditory and visual hallucinations, perceptual distortions, and paranoid psychotic episode (11, 14, 25)
	Long term	Chronic use may increase the risk for developing psychotic disorders (15, 27, 31)
Affect	Acute	Negative mood, panic attacks, mood lability (15), depression (15), and suicidal ideation (15, 25)
	Long term	Depression (15), irritability and persistent anxiety (15, 25)
Cognitive	Acute	Severe cognitive impairments including memory alteration, attention difficulties, and amnesia (11, 22)
	Long term	Executive function deficits of working memory and attention (11)
Cardiovascular	Acute	Tachycardia, hypotension, myocardial infarction, arrhythmias, chest pain, and palpitations (15, 43)
	Long term	Smoking use may increase risk of cardiovascular disease (14, 43)
Neurologic	Acute	Cerebral autoregulation, sensory hyperexcitability, hyperreflexia, hyperkinesia, sensation changes, and incontinence (15, 19, 28)
	Long term	Preliminary evidence for structural and functional central nervous system alterations (17, 43)
Gastrointestinal	Acute	Nausea, vomiting, and appetite change (15, 14, 25, 29)
	Long term	Severe weight loss after prolonged use (11, 15)
Other	Acute	Acute kidney injury, elevated creatinine, renal, hepatic, myocardial, hyperthermia, edema, hypotension, cough (17, 12, 43), deficits of driving ability (17–14)
	Long term	Kidney disease, pancreas, diabetes, dependency tolerance, and withdrawal (15, 12, 43)
		<b>Cannabis</b>
Neurocognitive	Acute	Perceptual distortions including hallucinations and alteration of spatial perception are typical effects (7, 10). However, aggression, and prolonged psychosis were observed in vulnerable users and are dose-related (5, 3, 5)
	Long term	An increased risk of psychotic disorders in vulnerable individuals and naive users (7, 26, 27, 35)
Affect	Acute	Anxiety and panic attacks, especially in naive users (1)
	Long term	An increased risk for developing anxiety (14, 30) and mood disorders (7, 30, 35)
Cognitive	Acute	Wide range of dose-related cognitive deficits including attention, working memory, cognitive inhibition, and executive function (20–11)
	Long term	Impairments of set of files, verbal learning, attention, short-term memory and psychomotor functions (20, 42)
Cardiovascular	Acute	An increase of cardiovascular activity, increase heart rate, and decrease blood pressure (15, 44)
	Long term	An increased risk of cardiovascular disease after prolonged use (1, 44, 45)
Neurologic	Acute	Dizziness, vertigo, and muscle tremor (20, 41)
	Long term	Structural and functional abnormalities in a range of brain areas including the hippocampus and amygdala (4, 33)
Gastrointestinal	Acute	Hyperemesis and increase appetite (1, 7, 28)
	Long term	Low body weight among regular users (1)
Other	Acute	Discoordination (15), impairments of driving ability (1, 5)
	Long term	An increased risk of obstructive lung disease including lung cancer (1, 7, 12), an increased risk of cancers of the oral cavity, pharynx and larynx (43), cannabis addiction, tolerance, and withdrawal (5, 7)

\*Acute effects denote 0–2h after last drug use; Long-term effects denote 7 weeks or longer after last drug use.

### Annexe 4: Photographies de produits saisis

issues de la base de données de la Drug Enforcement Administration des États-Unis, [Spice/K2, Synthetic Marijuana \(dea.gov\)](https://www.dea.gov/spice/k2-synthetic-marijuana) consulté le 21 mai 2024



## RÉSUMÉ

La découverte du système endocannabinoïde a engendré de nombreuses promesses thérapeutiques. Les cannabinoïdes de synthèses sont issus de la recherche pharmaceutique et ont été détournés pour la production massive de « *spices* » en tant que « *legal highs* » à but récréatif, échappant à la réglementation. En raison d'une part de la multiplication exponentielle des membres de cette nouvelle famille moléculaire classées parmi les NPS, et d'autre part du caractère anarchique de leur production et de leur consommation, ils représentent depuis plusieurs années un risque majeur pour la santé publique échappant à toute détection. Les métabolites peuvent posséder une activité psychotrope et les surdosages, souvent involontaires, peuvent s'avérer mortels. Des laboratoires à ciel ouvert comme le territoire de Mayotte permettent de toucher du doigt la nécessité de reprendre la main sur une famille moléculaire aux effets toxiques bien plus puissants et imprévisibles que le THC. La connaissance et l'étude de la métabolisation de ces composés s'avère nécessaire pour permettre le développement de tests de détection et l'évaluation des risques liés aux métabolites toxiques.

Ce document présente les cannabinoïdes de synthèses, met en perspective leur genèse, leur activité, et leur toxicité, avant de faire le point sur les stratégies en cours de développement pour identifier des schémas de métabolisations et caractériser les métabolites d'une famille moléculaire extrêmement variée.

## **SUMMARY**

The discovery of the endocannabinoid system has brought with it many therapeutic promises. Synthetic cannabinoids originated in pharmaceutical research and have been hijacked for the mass production of “spices” as “legal highs” for recreational purposes, escaping regulation. Due to the exponential multiplication of members of this new molecular family, classified as NPS, and the anarchic nature of their production and consumption, they have represented a major undetected public health risk for several years. Metabolites can have psychotropic activity, and overdoses, often unintentional, can be fatal. Open-air laboratories such as Mayotte area are a good illustration of the need to regain control over a molecular family with far more powerful and unpredictable toxic effects than THC. Knowledge and study of the metabolism of these compounds is necessary to enable the development of detection tests and the assessment of risks linked to toxic metabolites.

This document introduces synthetic cannabinoids, recalls the fundamentals of the endocannabinoid system to put their genesis, activity and toxicity into perspective, before reviewing the strategies under development to identify metabolic patterns and characterize the metabolites of an extremely varied molecular family.