

CANNABINOÏDES DE SYNTHÈSE

Pr Jean-Pierre Goullé, Pr Michel Guerbet
Université de Rouen, Faculté de Médecine et de Pharmacie,
Laboratoire de Toxicologie, UNIROUEN, UR ABTE EA 4651
Académie nationale de pharmacie
11 avril 2018



Les cannabinoïdes de synthèse (CS) illicites, une pléthore de nouvelles molécules

- **NSP = Les CS, de loin la catégorie la plus nombreuse +++**
- **Première apparition sur le marché des drogues : 12 - 2008**
- **169 CS illicites répertoriés fin 2016 par l'OEDT**
- **Les CS constituent un nouveau danger :**
 - Plus puissants stimulants centraux que le THC**
 - Plus hallucinogènes que le THC**
 - Une toxicité somatique supérieure à celle du THC**
 - Des effets à long terme inconnus**
- **Les derniers CS apparus montrent une toxicité accrue**

De nombreux décès = une surveillance renforcée (OEDT)

07-2016 : le premier CS = surveillance renforcée OEDT

MDMB-CHMICA = nb. intoxications aiguës, **29 mortelles**

07-2017 : quatre CS = surveillance renforcée OEDT

Quatre nouveaux C. de synthèse présents sur le marché :

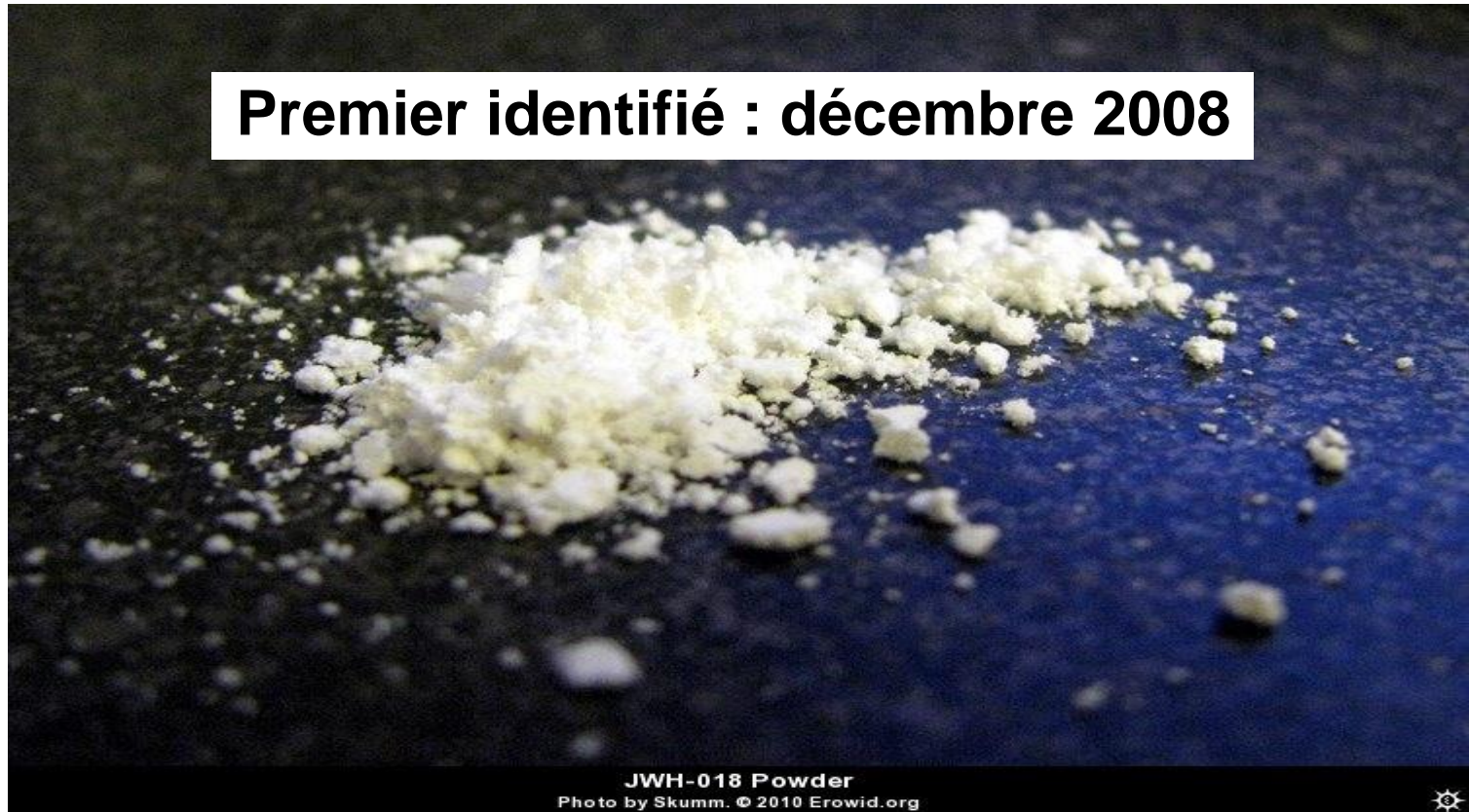
- ADB-CHMINACA : nb. intox. aiguës, **12 décès**
- CUMYL-4CN-BINACA : nb. intox. aiguës, **11 décès**
- AB-CHMINACA : nb. intox. aiguës, **31 décès**
- 5F-MDMB-PINACA : nb. intox. aiguës, **24 décès**

En France, à ce jour, des intoxications mais pas de décès

Le premier CS identifié sur le marché des drogues

Cannabinoïde de synthèse **JWH-018** (John W Huffman)

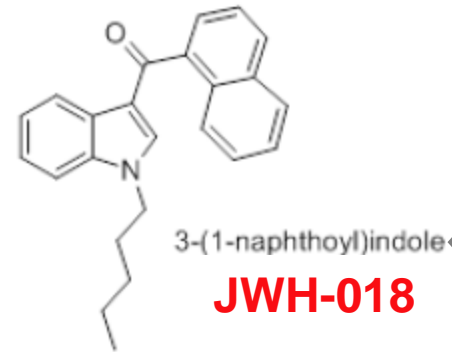
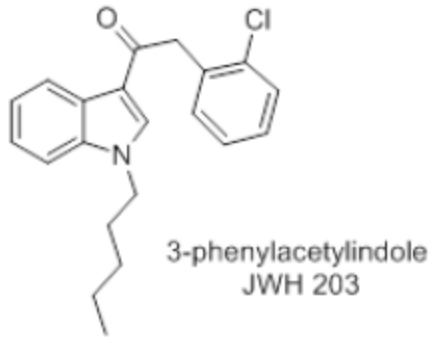
Premier identifié : décembre 2008



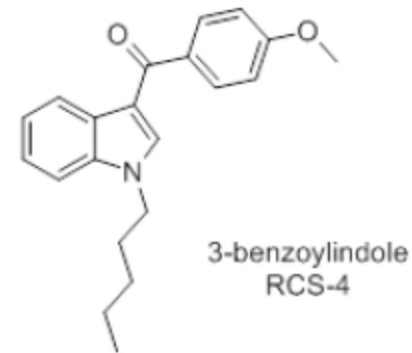
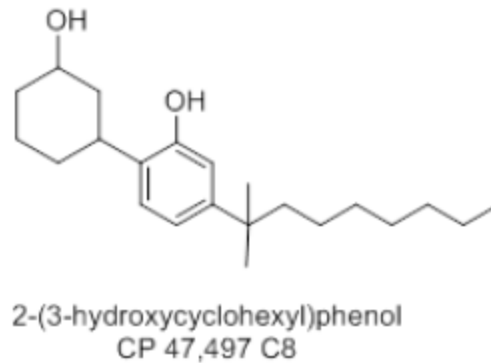
l'Europe surveille > 170 récepteurs agonistes cannabinoïdes

Les CS obtenus par synthèse chimique

Quelques formules de cannabinoïdes de synthèse

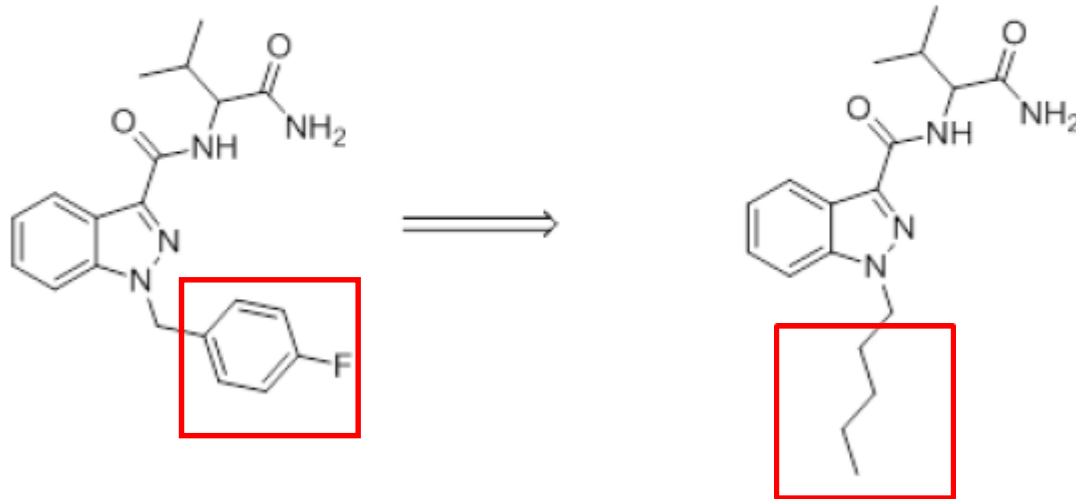


Le premier
identifié en
Europe
(dec 2008)



Du CS médicament au CS illicite...

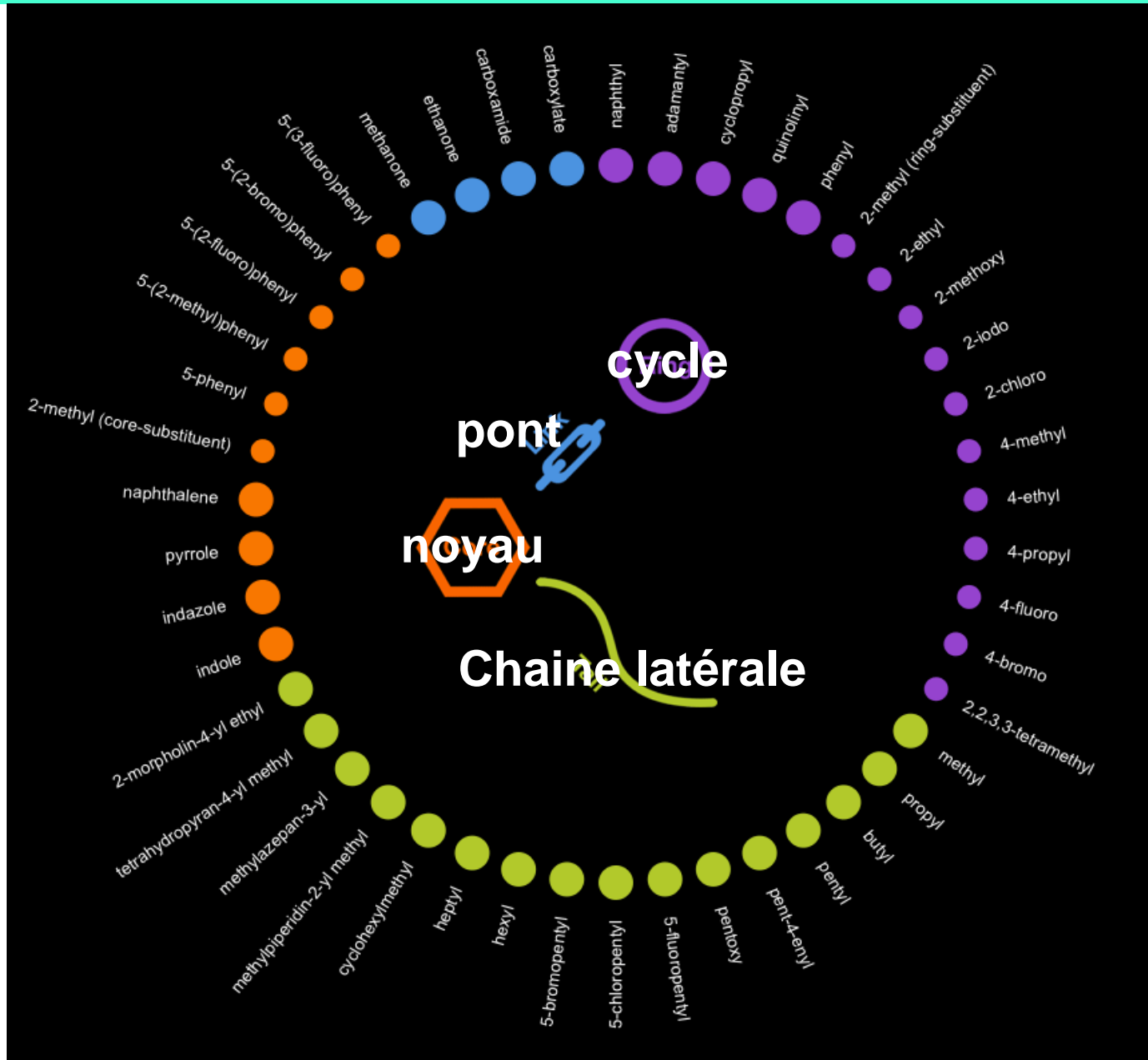
Du brevet Pfizer à la synthèse clandestine...



AB-FUBINACA
Licence Pfizer 2009

AB-PINACA dérivé
clandestin 2013

Une structure chimique commune (22 à 26 atomes de C)

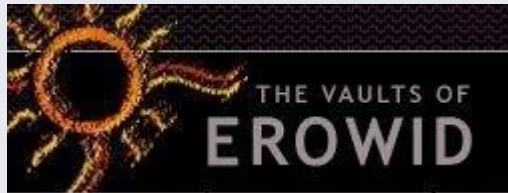


Mode de fabrication des CS et “spices” hallucinogènes

- Synthèse chimique du **cannabinoïde**
- Pulvérisation du **cannabinoïde** sur support végétal
- Séchage et broyage du mélange végétal « **spice** »
- Le « **spice** » (env. 3 g) est mélangé au tabac et fumé



Sites d'information sur les produits



Spice Product

erowid.org

COMMON NAMES

Spice Silver; Spice Gold; Spice Diamond

EFFECTS CLASSIFICATIONS

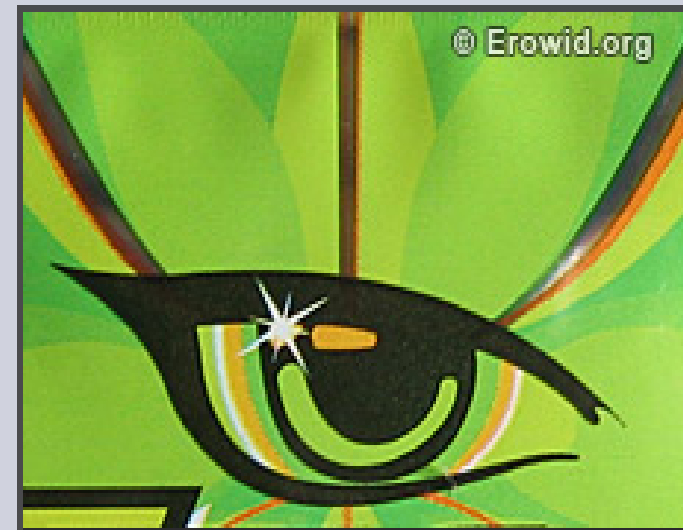
Intoxicant; Cannabinoid Agonist

CHEMICAL NAME

CP-47,497 homologue, JWH-018, and HU-210.

DESCRIPTION

"Spice" is a product line sold as a legal herb-based alternative to cannabis. The ingredients list contains only herbs and no cannabinoid constituents. Since it began being sold in approximately 2006, the listed ingredients have seemed suspiciously unlikely to produce its reported effects. Numerous organizations have now tested the material and three chemicals have been identified in various Spice products including JWH-018, HU-210, and a homologue of CP-47,497.



Achat sur Internet : des noms des plus fantaisistes !

Albino Rhino Buds
Aroma
Barely legal
Black Mamba
Bliss

Bombay Blue
Caneff 5 star
Chillin XXX
D-Raw
Dark Matter
Dream
Everlast
Ex-ses (Platinum)
Experience: Chill
Experience: Ignite
Experience: Red Ball
Fake marijuana
Fake Weed
Fusion
Galaxy

Genie
Gorilla
Herb Dream
Herbal incense
Ice Bud Extra
Cold

K2
K3
K3 Legal
Kronic
Krypto Buds
Magic
Mojo
Moon Rocks
Pep Spice
Red Magic
Sence
Skunk
Smoke
Solar Flare
Space

Space Truckin'
Spice
Spice Arctic Synergy
Spice Tropical Synergy
Spice Diamond

Spice Gold
Spice Gold Spirit
Spice Silver
Spicey XXX
SpiceWorld420
Spice99 (Ultra)
Spike99
Smoke
Splice Platinum
Star Fire
Syn
Yucatan Fire
Zohai
Zohai SX

CS vendus comme euphorisants légaux !



CS vendus comme encens !



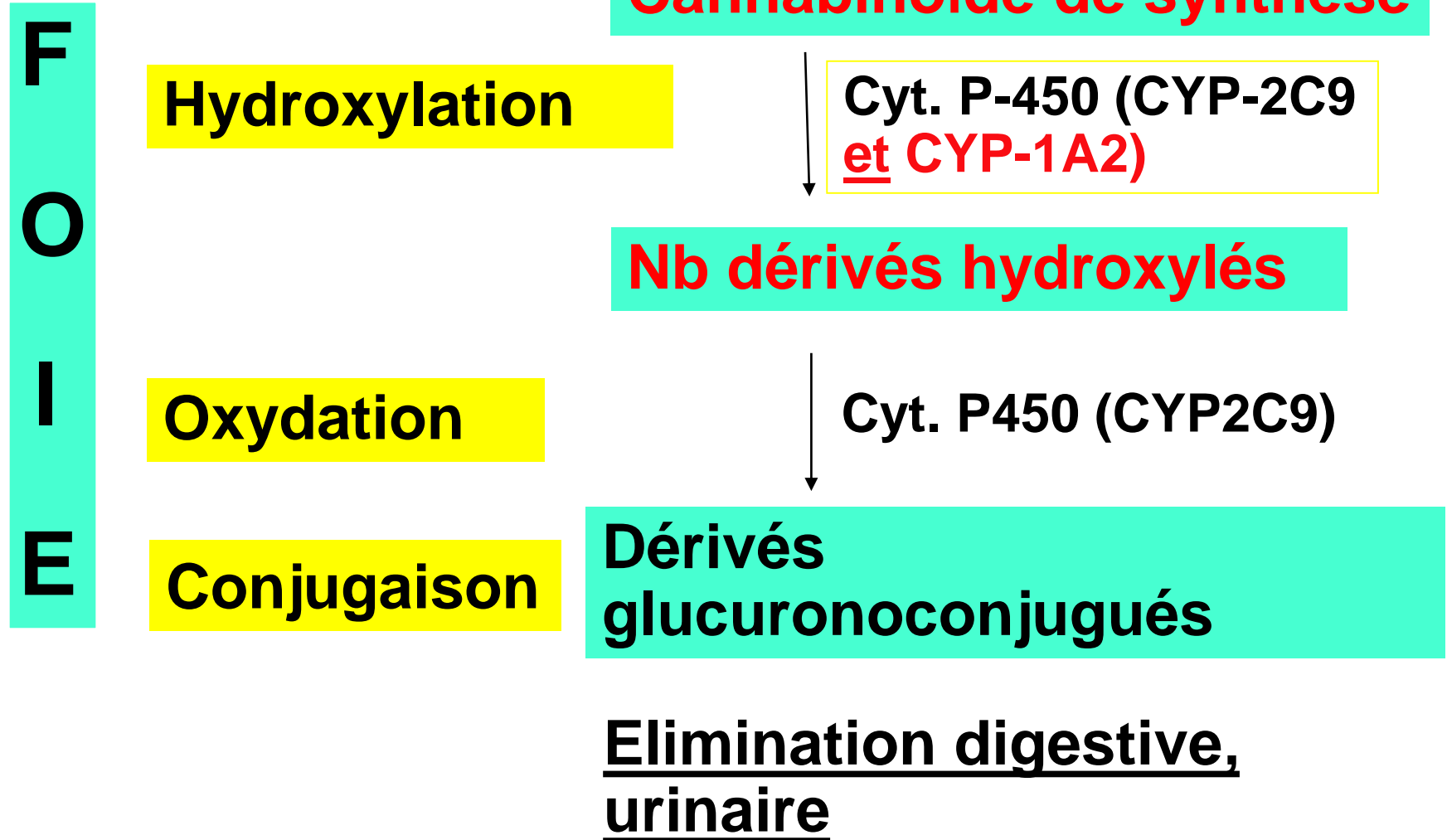
CS vendus comme pots-pourris, impropres à consommer !



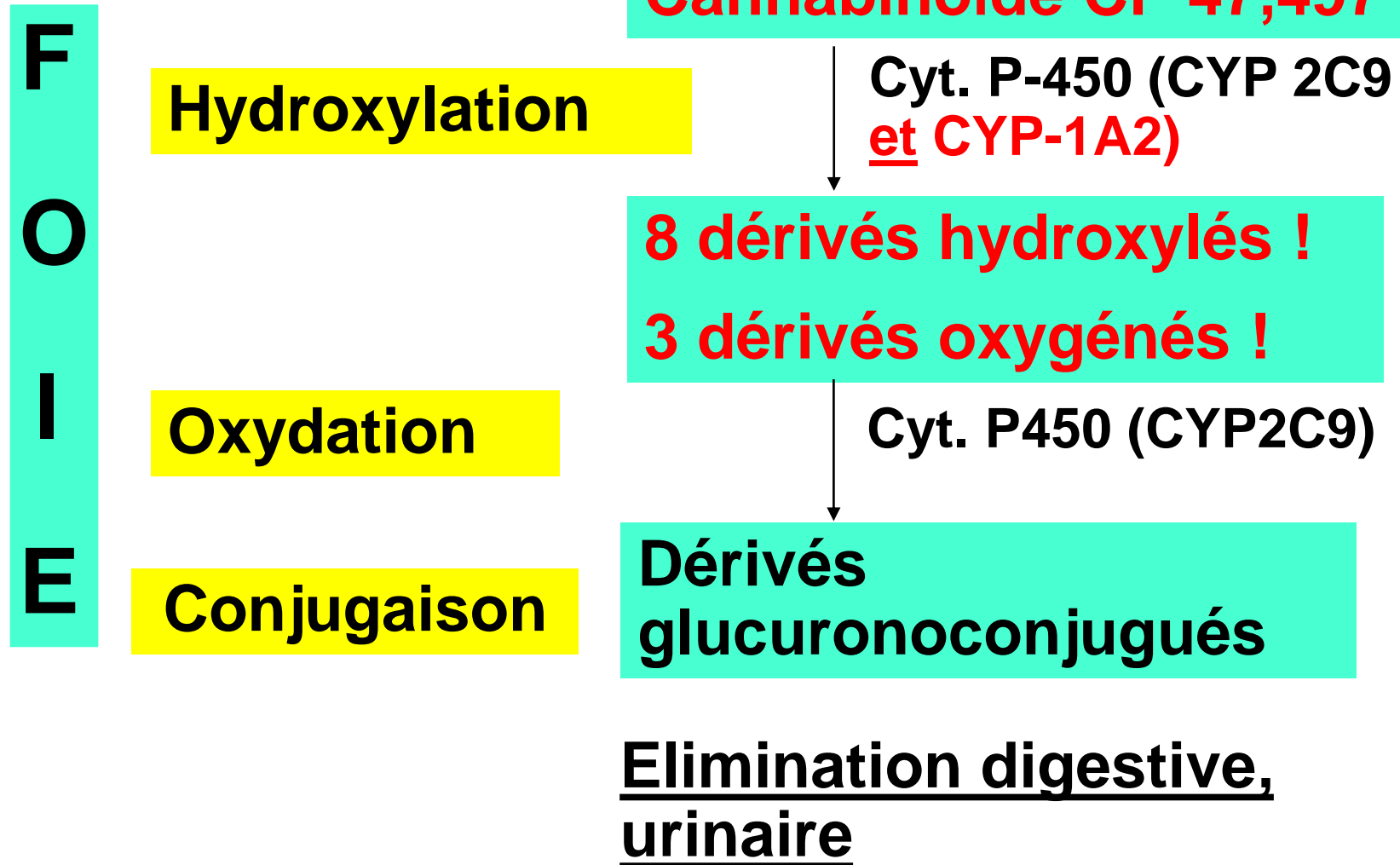
Affinité des CS pour les récepteurs cérébraux CB₁ comparativement au THC (Gurney et al. 2014)

Substance	Ki (nM)	Affinité pour les récepteurs CB1 comparée à celle du THC
THC	41 ± 2	1
XLR-11	24 ± 5	X 2
JWH-018	9 ± 5	X 5
JWH-073	8,9 ± 2	X 5
CP 47,497	2,2 ± 0,5	X 20
AM-2201	1	X 40
HU-210	0,06 ± 0,01	X 700

Le métabolisme particulier des cannabinoïdes de synthèse explique leur plus grande toxicité / THC



Le métabolisme particulier du cannabis de synthèse CP 47,497 explique leur plus grande toxicité / THC



Cannabinoïdes de synthèse versus THC

- **Durée des effets : le plus souvent supérieure au THC**
De 2 heures jusqu'à 24 heures pour certains

Principaux effets des cannabinoïdes de synthèse

- Cibles des CS = celles du THC = récepteurs CB₁
→ Pr Costentin
- Les effets sont majorés comparativement au THC
- Une toxicité accrue comparativement au THC

Les CS : des effets majorés comparativement au THC

Forrester et al. Hum Exp Toxicol 2012

	THC (n = 418)	Spices (n = 99)	Facteur X
Tachycardie	13 %	37 %	2,8
Agitation	08 %	19 %	2,4
Somnolence	14 %	18 %	1,2
Vomissements	08 %	15 %	1,8
Hallucinations	02 %	11 %	5,6
HTA	03 %	10 %	3,2
Nausées	03 %	09 %	3,1
Confusion	07 %	09 %	1,3
Vertiges	03 %	09 %	2,9
Doul. thoraciques	09 %	07 %	0,8

Prise en charge en réanimation → Pr Mégarbane

K2 Toxicity: Fatal Case of Psychiatric Complications Following AM2201 Exposure

Patton AL et al, J Forensic Sci. nov 2013



Auto mutilations

Interdictions : liste de 7 pages non limitative (J.O.4/2017)

Art. 1^{er}. – A l'annexe IV de l'arrêté du 22 février 1990 susvisé fixant la liste des substances classées comme stupéfiants, les mots :

« Les cannabinoïdes suivants, ainsi que leurs isomères, stéréo-isomères, esters, éthers et sels :

HU-210 ou (6aR)-trans-3-(1,1-diméthylheptyl)-6a, 7, 10, 10a-tétrahydro-1-hydroxy-6,6-diméthyl-6H-dibenzo[b, d]pyran-9-méthanol ou 3-(1,1'-diméthylheptyl)-6aR,7,10,10aR-tétrahydro-1-hydroxy-6,6-diméthyl-6H-dibenzo[b, d]pyran-9-méthanol ou (6aR,10aR)-9-(hydroxyméthyl)-6,6-diméthyl-3-(2-méthyl-octan-2-yl)-6a,7,10,10a-tétrahydrobenzo[c]chromen-1-ol ;

HU-243 ou (6aR,9R,10aR)-9-(hydroxyméthyl)-6,6-diméthyl-3-(2-méthyl-octan-2-yl)-6a,7,8,9,10,10a-hexahydrobenzo[c]chromen-1-ol ;

XLR-11 ou 5-Fluoro-UR-144 ou (1-(5-fluoropentyl)-1H-indol-3-yl)(2,2,3,3-tétraméthylcyclopropyl)méthanone ;

ainsi que toute molécule appartenant à la famille des :

Naphthoylindoles ou dérivée du 3-(1-naphthoyl)indole ou 1H-indol-3-yl-(1-naphthyl)méthane :

- avec un substitut sur l'azote du noyau indole type alkyl, haloalkyl, alkényl, cycloalkylméthyl, cycloalkyléthyl, 1-(N-méthylpiperidin-2-yl)méthyl ou 2-(4-morpholinyl)éthyl ;
- que le noyau indole soit par ailleurs substitué ou non ;
- que le noyau naphthyl soit par ailleurs substitué ou non.

Notamment :

JWH-007 ou 1-pentyl-2-méthyl-3-(1-naphthoyl)indole ;

JWH-015 ou (2-méthyl-1-propylindol-3-yl)-naphthalen-1-ylméthanone ou 1-propyl-2-méthyl-3-(1-naphthoyl)indole ;

JWH-018 ou 1-pentyl-3-(1-naphthoyl)indole ou 2-naphthalényl (1-pentyl-1H-indol-3-yl)-méthanone ;

JWH-019 ou (1-hexyl-1H-indol-3-yl)-1-naphthalénylméthanone ou 1-hexyl-3-(1-naphthoyl)indole ;

JWH-073 ou (1-butyl-1H-indol-3-yl)(naphthalen-1-yl)méthanone ou 1-butyl-3-(1-naphthoyl)indole ;

Alerter les utilisateurs du danger des CS pour leur santé