

LE CANNABIDIOL : VIEUX PRODUIT NOUVEAUX ATOUTS

Ph. Biol. Marine DEVILLE, Ph. D

Service de Toxicologie Clinique, Médico-légale, de l'Environnement et en Entreprise

Corata
20 Septembre 2024

INTRODUCTION

Engouement commercial



Engouement scientifique

Log in



cannabidiol



Search

[Advanced](#) [Create alert](#) [Create RSS](#)

[User Guide](#)

Save

Email

Send to

Sort by:

Best match

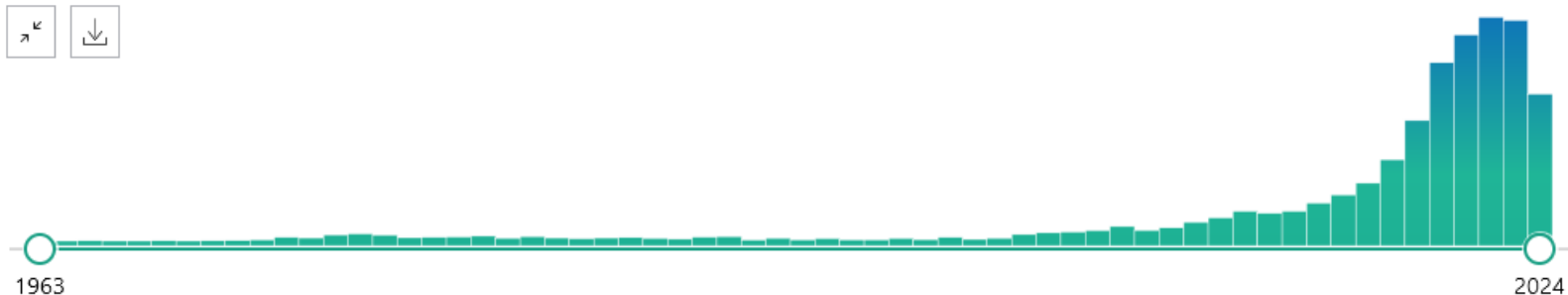


Display options

RESULTS BY YEAR

6,950 results

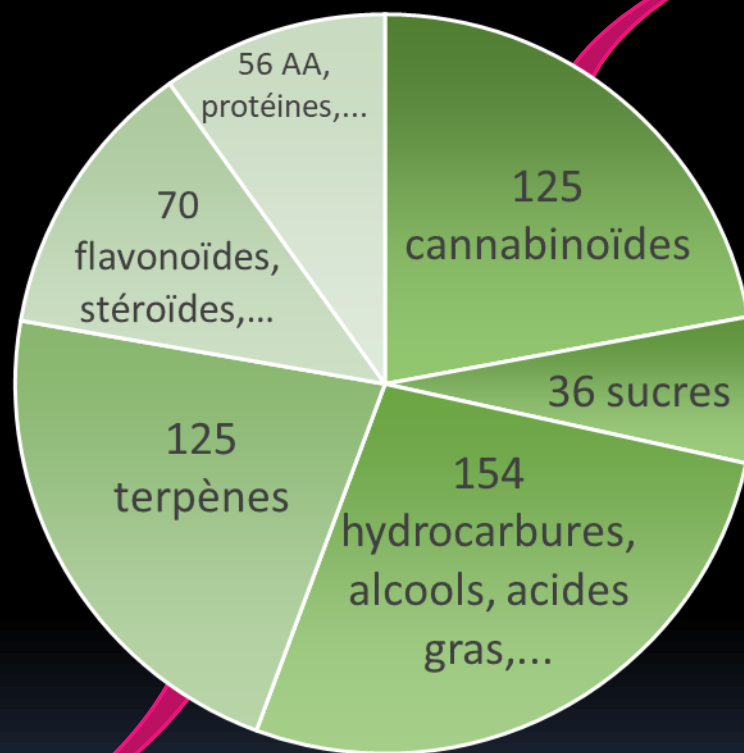
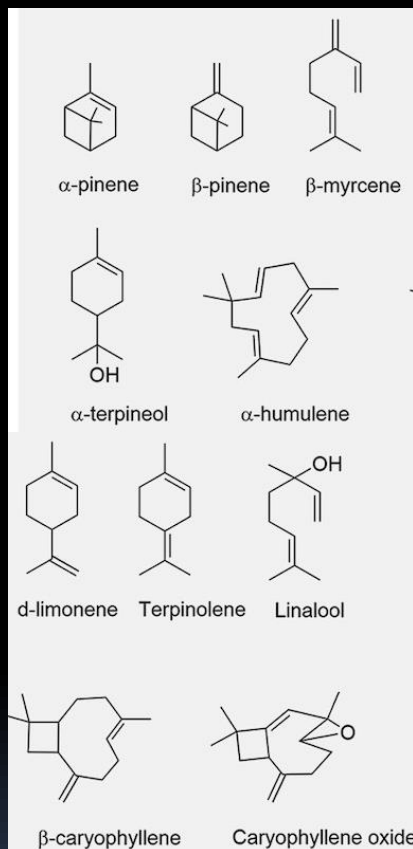
Page 1 of 695



716

Composition chimique

> 500 composés



Type	Nombre
Cannabigérol	17
Cannabichromène	8
Cannabidiol	8
Δ 9-THC	18
Δ 8-THC	2
Cannabicyclol	3
Cannabielsoin	5
Cannabinol	10
Cannabinodiol	2
Cannabitriol	9
Inclassables	22

Odeur, saveur

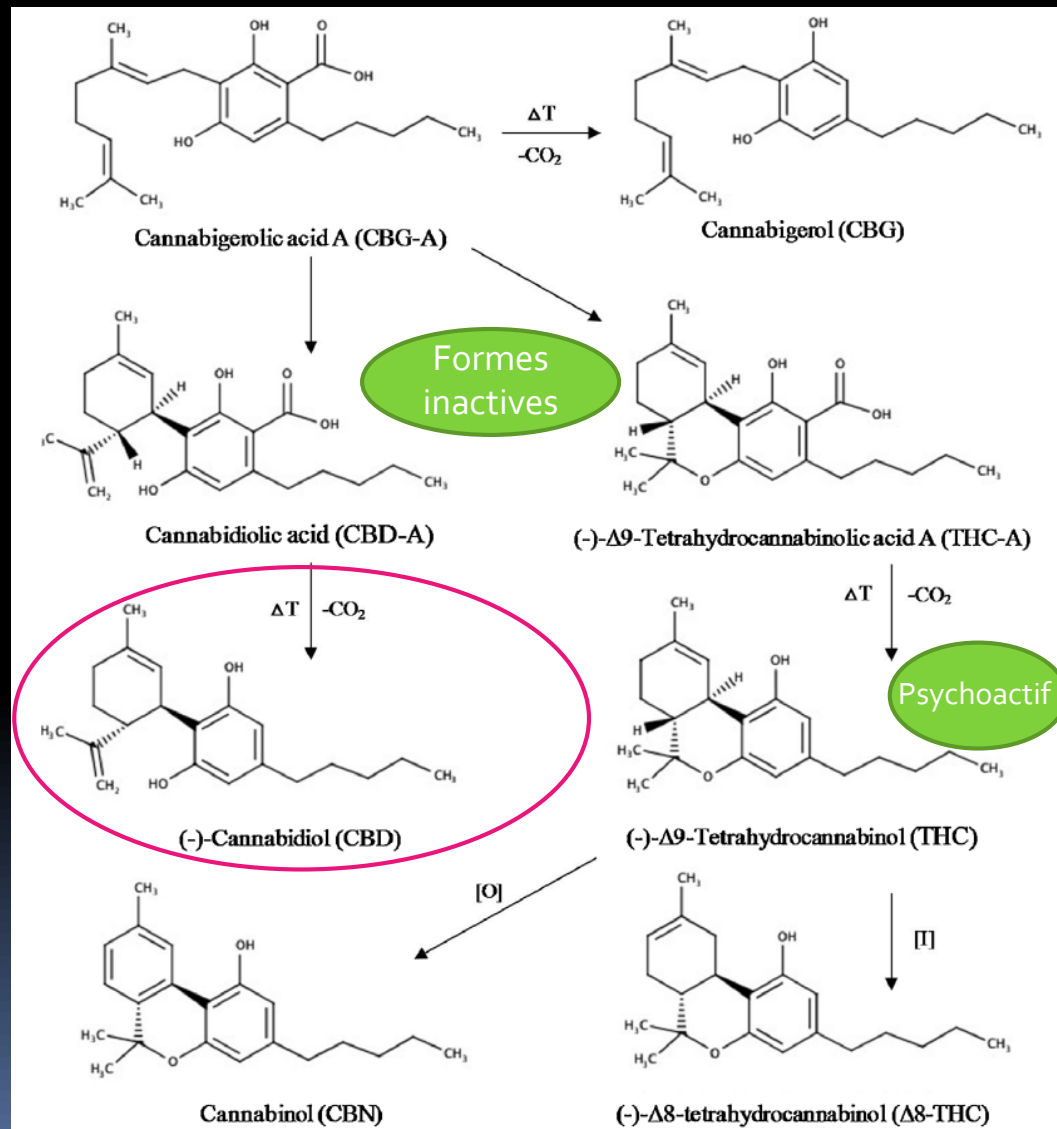


Myrcène

Effets: sédatif, antiinflammatoire, analgésique
Variétés: White Widow, Pure Kush, ...



Phytocannabinoïdes



Phénotypes:

- 1: THC-A \gg CBD-A
(Type drogue)
- 2: THC-A \approx CBD-A
- 3: THC-A \ll CBD-A
(Type fibre)

PHARMACOLOGIE

Cibles moléculaires du CBD

CB1: agoniste inverse?
Modulateur allostérique négatif?

Récepteurs aux
cannabinoïdes

CB2: agoniste inverse?
Modulateur allostérique négatif?

Autres cibles

Cytochromes P₄₅₀ 2D6, 3A₄,...

Adénosine A₂

5HT_{1A}
(5-HydroxyTryptamine)

TRPV₁ et 2
(Transient Receptor
Potential Vanilloïde)

Autres
récepteurs

PPAR-γ
(Peroxisome Proliferator
Activated Receptor)

TRPA₁
(Transient Receptor
Potential Ankyrin 1)

GPR55
(Orphan G Protein
Coupled Receptor)

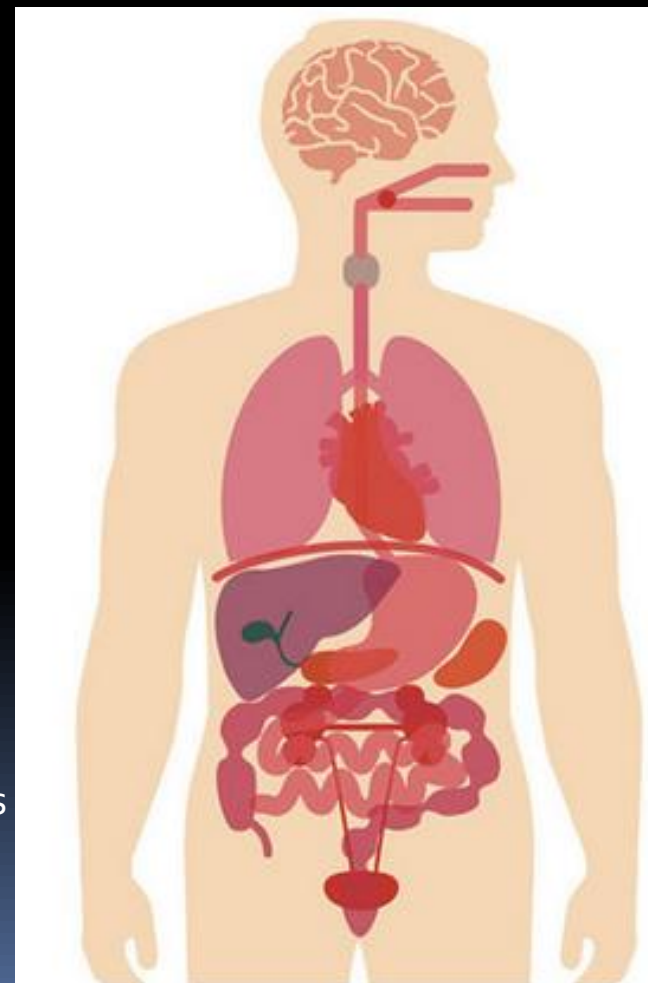


Activité pharmacologique très variée

Effets potentiels du CBD

NON PSYCHOACTIF???

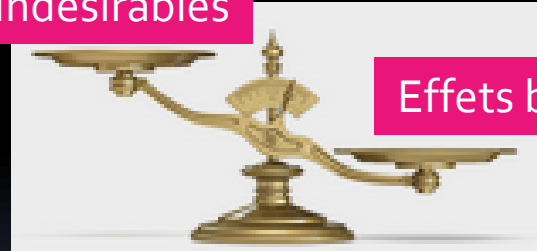
- **Epilepsie**
- Schizophrénie, dépression, insomnie, anxiété, stress post traumatique, TDAH
- Nausées, vomissements
- Douleurs chroniques
- Sevrage (alcool, tabac, cocaïne, amphétamines, opiacés)
- Syndrome de la Tourette, autisme
- Sclérose latérale amyotrophique
- Syndrome du X fragile
- Maladie de Parkinson, d'Alzheimer, chorée de Huntington
- Neuropathies périphériques
- Anticancéreux
- Obésité, diabète
- Antiinflammatoire
- Affections rhumatismales, pathologies musculosquelettiques
- Glaucome réfractaire
- Stimulation de l'immunité



Effets indésirables


- Fatigue, somnolence, sédation
- Diarrhée, nausées, appétit perturbé
- Céphalées
- Augmentation des transaminases

Effets indésirables



Effets bénéfiques

Epidémiologie:

-  ?  10%
- Sevrage au THC
- Douleur, insomnies, ...



Applications médicales

- Sativex®: spray: CBD ≈ THC
- Sclérose en plaques: spasticité



- Epidiolex®: huile (médicament orphelin)
- Convulsions

(syndromes de Lennox-Gastaut & Dravet, sclérose tubéreuse complexe)



- Préparation magistrale huileuse: coût +++
- CBD Phar®,...: complément alimentaire?



Douleur, stress, troubles du sommeil,...



Dronabinol & nabilone
Analogues synthétiques du THC
Nausées & vomissements en oncologie
Anorexie des patients HIV



LEGISLATION

Législation



■ Cannabis Drogue

- Nul ne peut importer, exporter, transporter, fabriquer, produire, détenir, vendre, fournir, cultiver, délivrer ou acquérir
 - Fleurs, résines, extraits, teintures avec **THC + THC-A ≥ 0,2%** (0,3% depuis avril 2024)



■ Produits végétaux riches en CBD

- Cannabis allégé
- Depuis avril 2019: même catégorie que le tabac
 - Taxes sur le prix de vente
 - Réduction des marges bénéficiaires (divisées par 3 ou 4)



Législation



- Compléments alimentaires contenant du CBD
 - « Nouveaux aliments »
 - Interdits** en Belgique
- Tisanes et thés à base de feuille de chanvre
 - Interdits** en Belgique
- Produits cosmétiques à base de CBD
 - Autorisés** en Belgique
 - Huile de massage: usage local

ANALYSES D'ECHANTILLONS SAISIS

Forensic Science International 310 (2020) 110234



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Forensic Science International

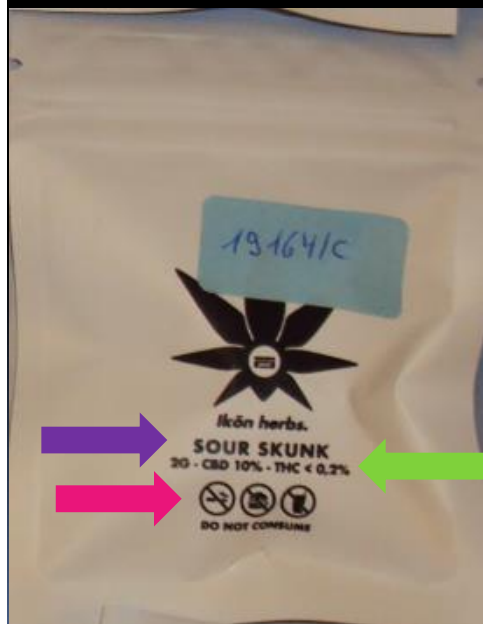
journal homepage: www.elsevier.com/locate/forsciint

Validation of an UHPLC/DAD method for the determination of cannabinoids in seized materials: Analysis of 213 samples sold in Belgian CBD shops



Marine Deville*, Nathalie Dubois, Raphaël Denooz, Corinne Charlier

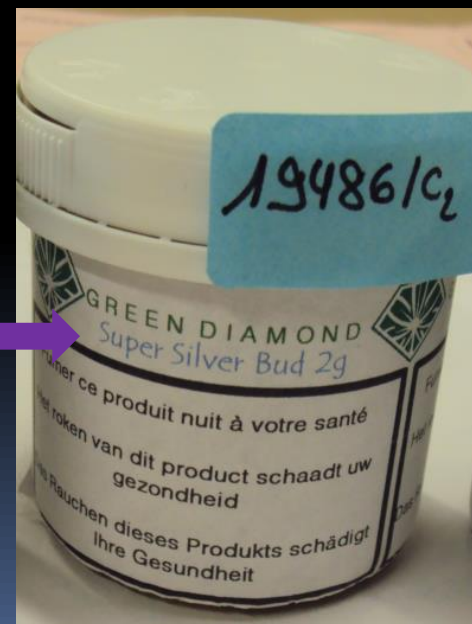
Laboratory of Clinical, Forensic and Environmental Toxicology, Center for Interdisciplinary Research on Medicines (CIRM), University of Liege, Belgium



Espèces



Taux



Allégations mensongères



Préparation d'échantillon



Séchage
24h - 40°C



Broyage



40 mg



5mL
MeOH/CHCl₃
(90/10:v/v)



100 µl

MeOH



100 µl

SI



**B
E
L
A
C**

Chromatographie



Waters
THE SCIENCE OF
WHAT'S POSSIBLE.®

UPLC-DAD

Colonne: Acquity® HSS C18 SB
1,8 µm (2,1 x 100 mm)

Volume d'injection: 10 µl

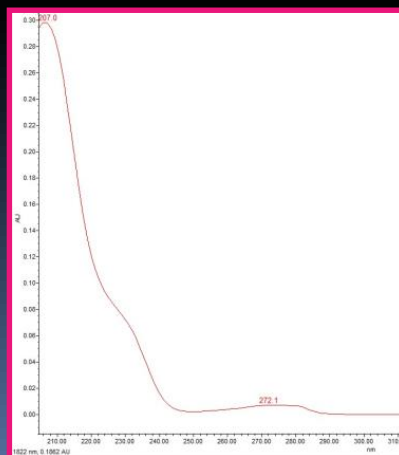
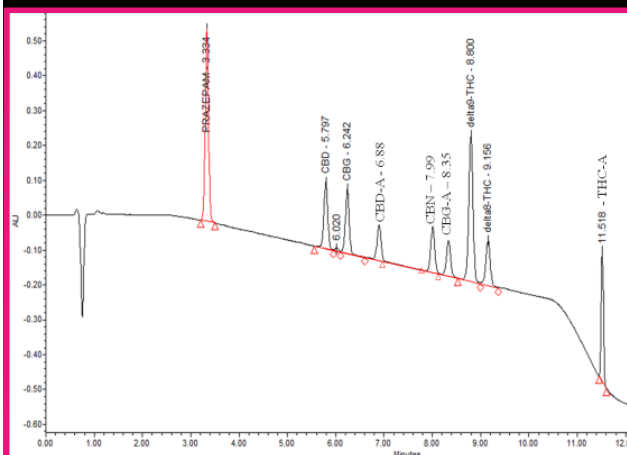
Température: 45°

Phase A: méthanol

Phase B: eau + 0,1% acide formique

Débit: 0,35 ml/min

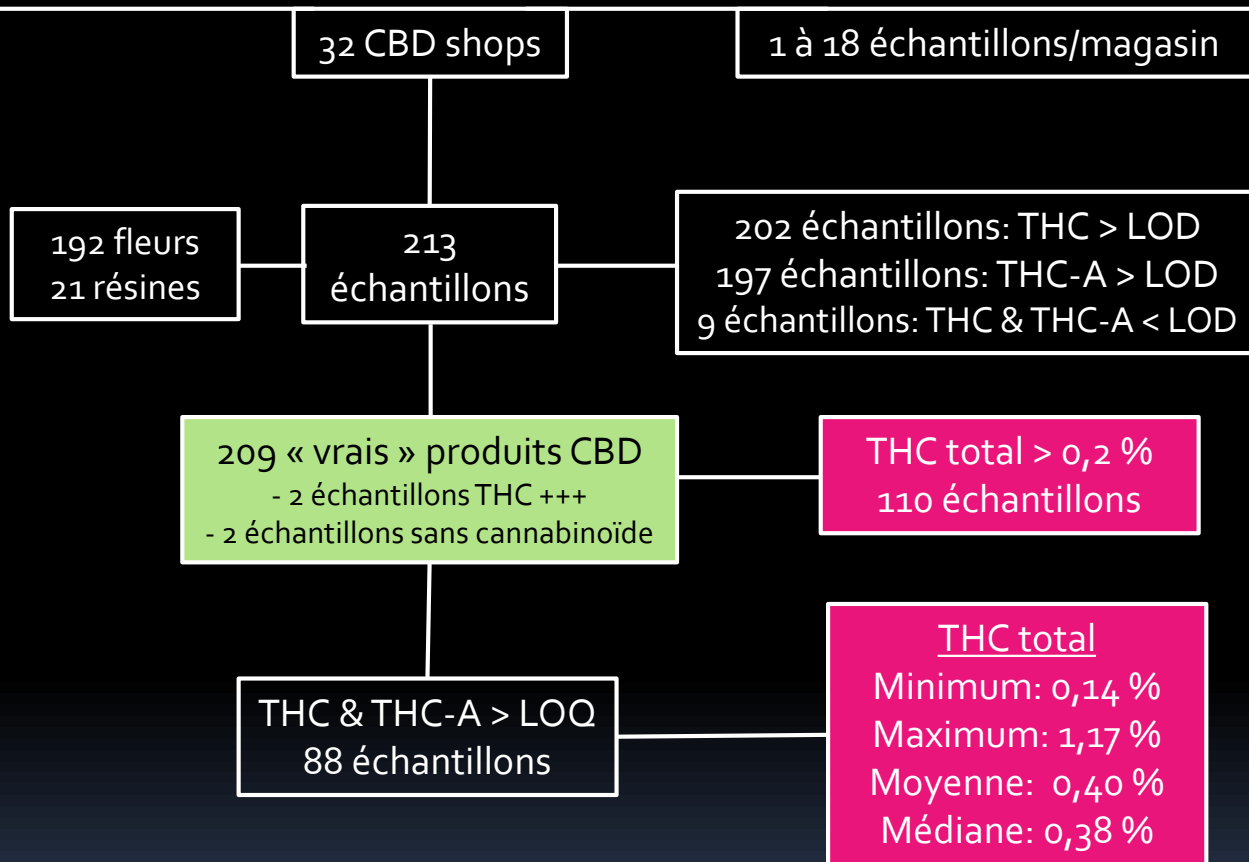
Temps (min)	A (%)	B (%)
0	65	35
1	65	35
9	78	22
10	95	5
12	95	5
12,1	65	35
15,5	65	35

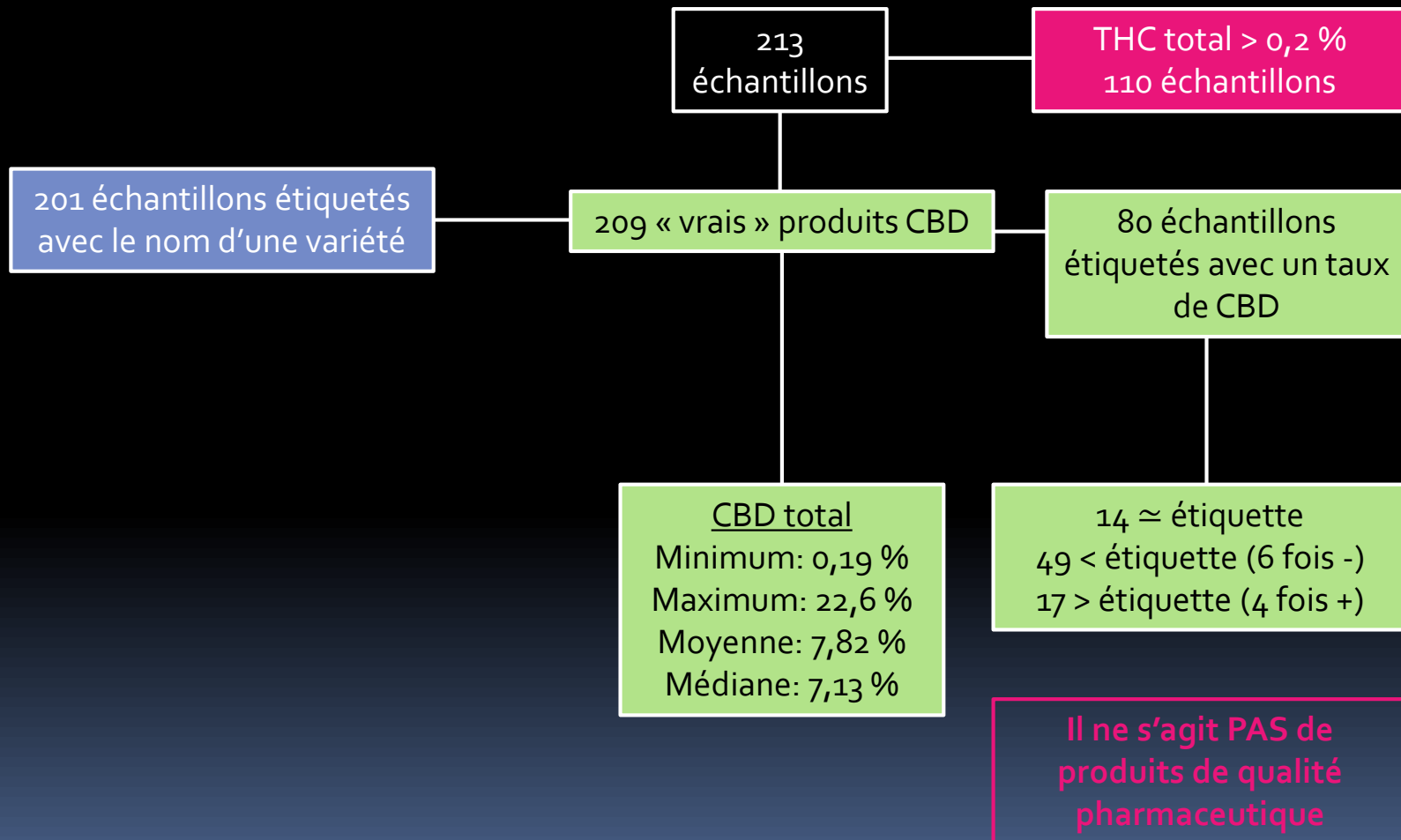


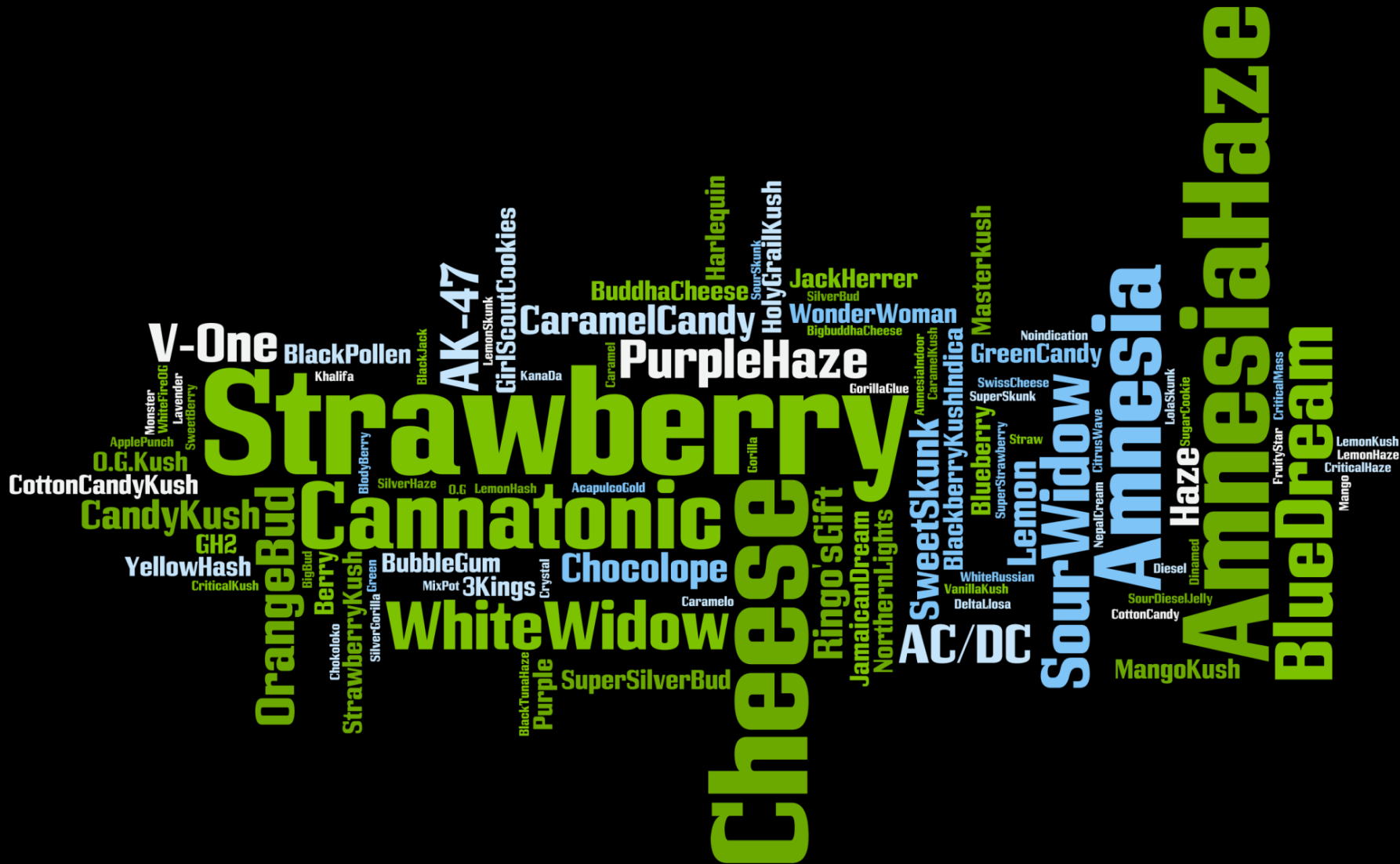
Validation:

- Spécificité
- Courbe de calibration
- Répétabilité, justesse, fidélité intermédiaire, exactitude
- LOD, LOQ
- Contamination
- Rendement extraction
- Durée de séchage, évaporation









ANALYSES D'ECHANTILLONS BIOLOGIQUES

Forensic Toxicology

<https://doi.org/10.1007/s11419-022-00652-8>

ORIGINAL ARTICLE



Cannabidiol in urine is not a proof of CBD consumption—lesson learned from urine sample analysis in routine caseworks

Marine Deville¹  · Corinne Charlier¹

Consommation de cannabis allégé ou de cannabis drogue?

Contexte:

- Patients admis aux urgences
- Evaluation psychiatrique
- Expertise judiciaire
 - Permis de conduire
 - Viol
 - Décès suspect
 - ...

1074 échantillons urinaires

Préparation d'échantillon

Extraction	
Urine	1000 μ l
SI 1 mg/L	100 μ l
Vortexer	
Tp phosphate 0.1M pH 6.8	2 ml
Vortexer	
β -glucuronidase	40 μ l
Vortexer	
Placer une nuit à l'étuve à 40°C	
KOH 12M	50 μ l
Vortexer	
Placer \pm30 minutes à l'étuve à 60°C	
HCl 1M	400 μ l
Vortexer	
Acide acétique 10%	200 μ l
Vortexer	
Ajuster à pH 5 (4,90-5,10)	
Hexane/Acétate d'éthyle (9/1 : V/V)	5 ml
Agiter \pm10 minutes	
Centrifuger \pm10 minutes à 2000 tours/minutes	
Reprendre la phase organique	
Evaporer jusqu'à sec sous azote à max 40°C	
Méthanol/H ₂ O (80/20 : V/V)	100 μ l
Vortexer	
Mise en vial avec réducteur et bouchon UPLC	





Chromatographie

UPLC-MSMS

Colonne: Acquity® BEH C18 1,7 µm (2,1 x 50 mm)

Volume d'injection: 10 µl

Température: 40°

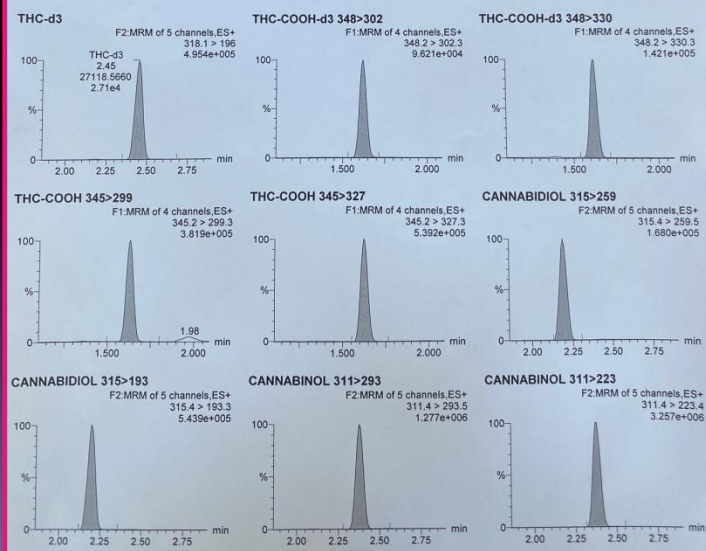
Phase A: bicarbonate ammonium 10 mM pH10

Phase B: méthanol

Débit: 0,45 ml/min

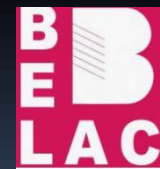
Temps (min)	A (%)	B (%)
0	50	50
0,3	50	50
2	5	95
2,9	5	95
3	50	50

Waters
THE SCIENCE OF
WHAT'S POSSIBLE.®



Validation:

- Spécificité
- Courbe de calibration
- Répétabilité, justesse, fidélité intermédiaire, exactitude
- LOD, LOQ
- Effets matrices
- Rendement extraction



1074 échantillons urinaires

THC-COOH +
657 échantillons

CBD +
163 échantillons

CBD
toujours associé à
THC-COOH

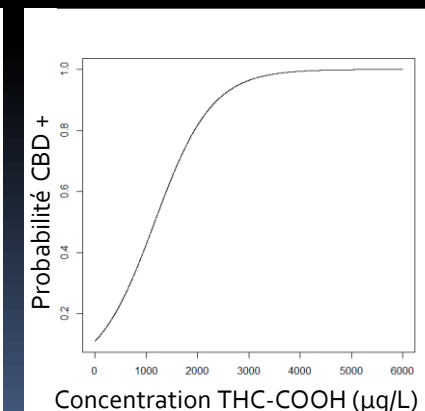
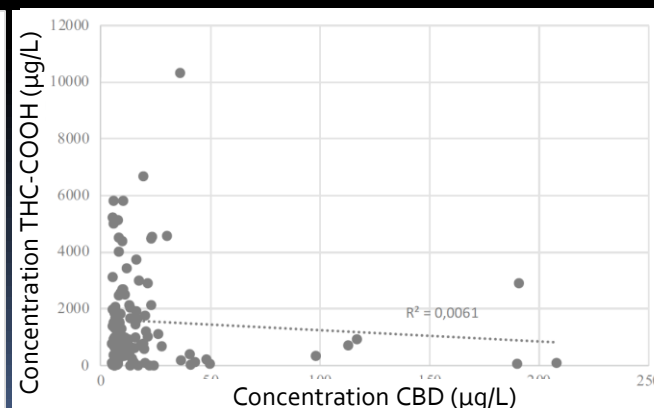
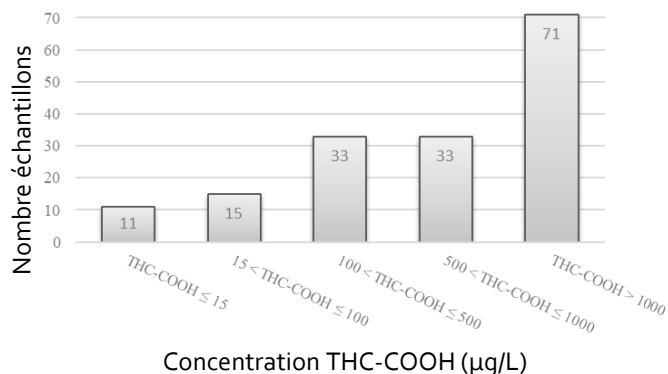
Moyenne: 21,3 µg/L
Médiane: 10,0 µg/L

CBD > LOQ
(5 µg/L)
108 échantillons

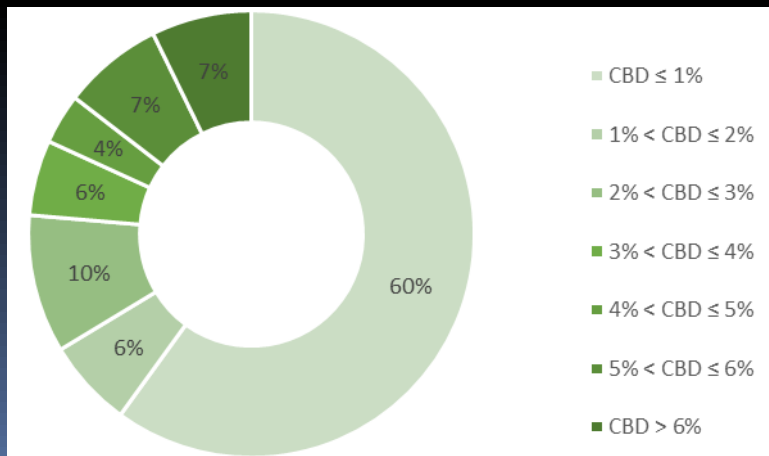
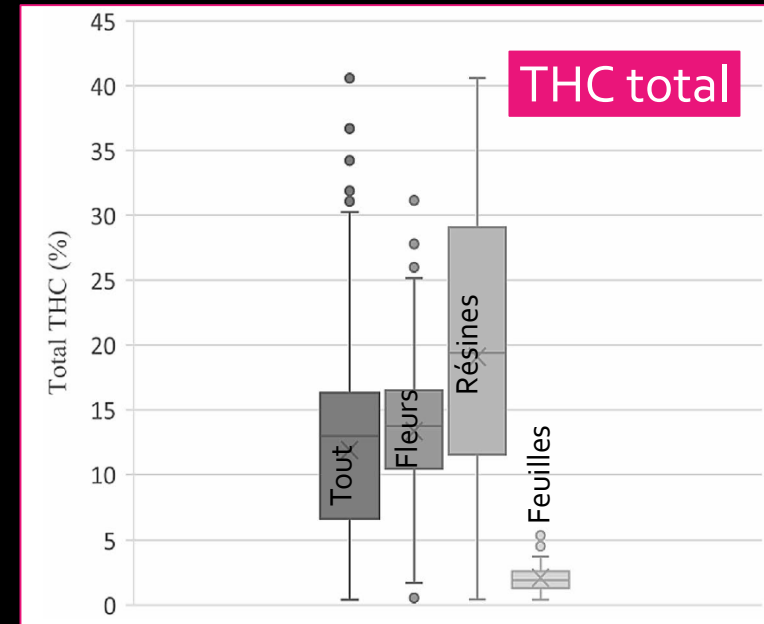
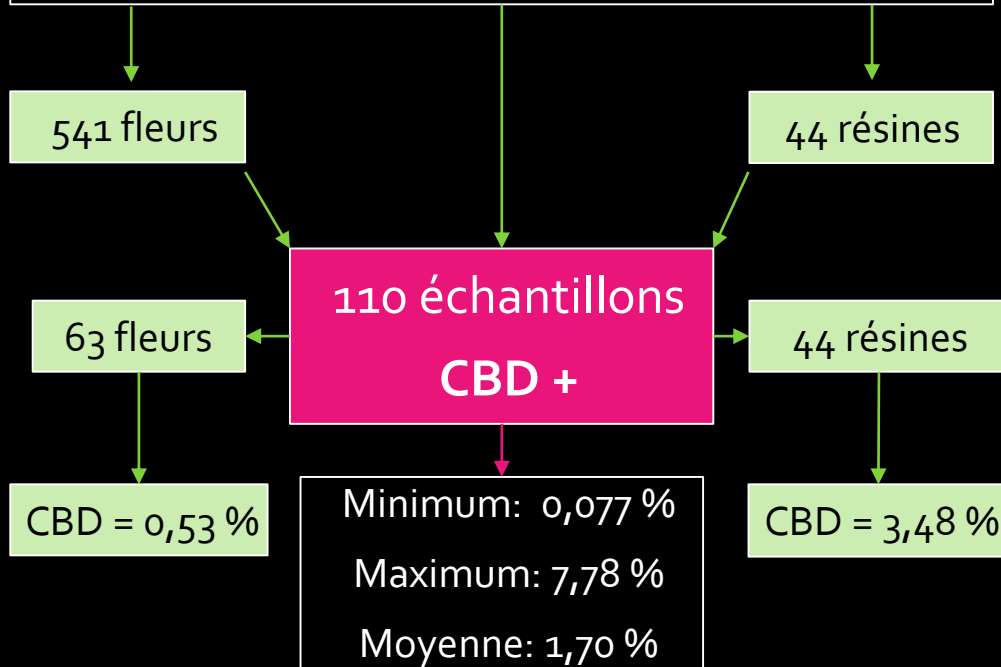
THC-COOH souvent élevé
dans les échantillons CBD +

Pas de corrélation
entre les taux

Probabilité de détecter
du CBD si THC-COOH



Résultats difficiles à interpréter si les taux de CBD et de THC-COOH sont faibles

719 échantillons cannabis **drogue**

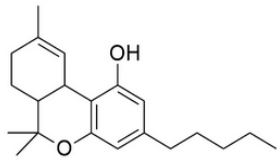
La présence de CBD dans l'urine
n'est pas une preuve de consommation
de cannabis allégé.
Elle peut aussi signifier une consommation
de cannabis drogue
surtout chez les consommateurs de résine.

PERSPECTIVES

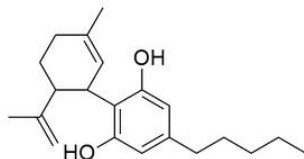
Perspectives

■ Cannabinoïdes semi-synthétiques

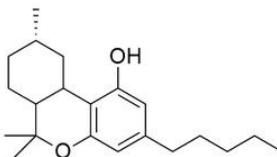
Chef de file = HexaHydroCannabinol



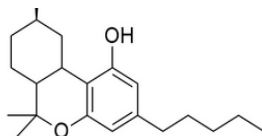
Δ⁹-THC



CBD



(9S)-HHC

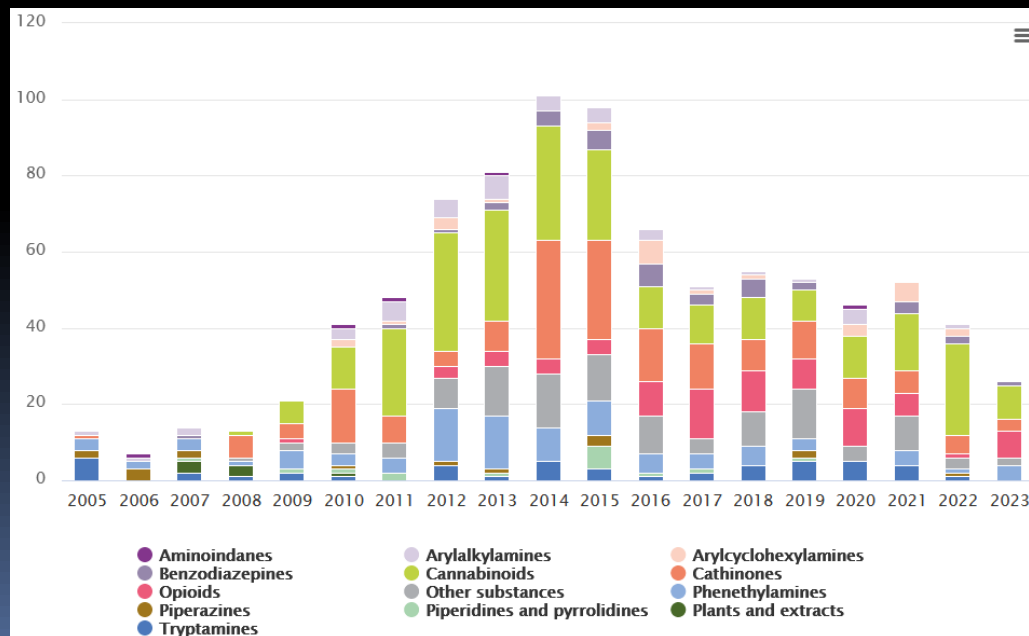


(9R)-HHC

- Apparaît dans la littérature en 1940
- Identifié en Europe pour la 1^{ère} fois en 2022
 - Fleurs/résines; e-liquides; nourriture; huile
- Effets ≈ THC → initialement vendu comme substitut légal
- Réglementé en Belgique depuis 2023
- Dérivés: tétrahydrocannabiphorol, hexahydrocannabiphorol, HHC-acétate,...

Perspectives

- Nouvelles drogues de synthèse
 - Fin 2023: 960 NPS étaient suivis par l'European Union Drug Agency
 - ≈ 250 Agonistes Synthétiques des Récepteurs aux Cannabinoïdes



CONCLUSIONS

- Seul l'effet anticonvulsivant du CBD est avéré
- Produits vendus en CBD shops: taux de cannabinoïdes aléatoires
- Possibilité de distinguer une consommation de cannabis allégé d'une consommation de cannabis drogue sur base d'une analyse urinaire

