



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

Cannabis et cannabinoïdes de synthèse. À propos de leur détection biologique[☆]

Testing for cannabis and synthetic cannabinoids in human specimens

P. Kintz^{a,*,b}

^a X-Pertise Consulting, 42, rue principale, 67206 Mittelhausbergen, France

^b Institut de médecine légale, 11, rue Humann, 67000 Strasbourg, France

Reçu le 10 janvier 2020 ; accepté le 7 avril 2020

Disponible sur Internet le 16 avril 2020

MOTS CLÉS

Cannabis ;
Analyses
toxicologiques ;
Milieu biologique ;
Cheveux ;
Air expiré

KEYWORDS

Cannabis;
Forensic toxicology;
Biological specimens;

Résumé Parmi la soixantaine de cannabinoïdes présents dans le *cannabis sativa indica* on trouve essentiellement des terpénophénols, parmi lesquels figure le delta-9-trans tétrahydrocannabinol (Δ 9-THC) qui constitue le principal produit psychoactif chez l'homme. Depuis une dizaine d'années, avec l'émergence du e-commerce et la recherche pharmaceutique sur des médicaments originaux, des dérivés synthétiques du Δ 9-THC ont fait leur apparition. Ces molécules, sous le nom générique anglo-saxon de « spices », ont des structures chimiques très différentes, mais se lient toutes sur les mêmes récepteurs CB1 et CB2. Elles miment les effets du Δ 9-THC, avec des effets pharmacologiques plus puissants, et donc des effets secondaires bien plus délétères et des durées d'action augmentées. L'usage de tous les cannabinoïdes est contrôlé, ce qui nécessite de disposer de méthodes analytiques performantes pour leur détection. L'objet de cette mini revue est de faire le point sur les possibilités actuelles de mise en évidence et de discuter, en fonction de la matrice biologique utilisée (sang, urine, salive, sueur, air expiré, cheveux) des avantages et des limitations de chaque approche.

© 2020 l'Académie nationale de médecine. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Among the 60 or so various cannabinoids which are present in *cannabis sativa indica*, terpenophenols are mainly found, including delta-9-trans tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC) which is the major psychoactive ingredient. Over the last decade, due to the emergence of e-commerce and the continuous investigations by pharmaceutical groups to identify new active molecules, synthetic cannabinoids have been proposed. These compounds, under the generic

[☆] Étant donné le contexte sanitaire épidémique lié au Covid-19 du mois de mars 2020, la présentation orale de cette communication en séance à l'Académie a été reportée.

* Correspondance.

Adresse e-mail : pascal.kintz@wanadoo.fr

Hair;
Exhaled breath

name “spices” have chemical structures very different from that of Δ^9 -THC, but share the same CB1 and CB2 receptors. They are mimics of Δ^9 -THC with much powerful pharmacological effects, including thus more deterrent side-effects, and enhanced windows of detection. All these drugs are controlled. This means that they have to be tested in human biological specimens to document abuse. The aim of this mini-review is to present what has been described in the scientific literature according to the available specimens (blood, urine, saliva, sweat, hair and exhaled breath), focussing on the current advantages and limitations of each test.

© 2020 l'Académie nationale de médecine. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Parmi la soixantaine de cannabinoïdes présents dans le *cannabis sativa indica* on trouve essentiellement des terpénophénols, parmi lesquels figure le delta-9-trans tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) qui constitue le principal produit psychoactif chez l'homme.

Le THC subit, au niveau des microsomes hépatiques, un métabolisme oxydatif conduisant la formation de 11-hydroxy-tétrahydrocannabinol (11-OH-THC) métabolite psychoactif et de 11-nor-9-carboxy- Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC-COOH), sans activité pharmacologique avérée. Au cours des étapes successives de distribution et de métabolisme du Δ^9 -THC, les concentrations en THC-COOH dans le sang augmentent tandis que celles de Δ^9 -THC décroissent.

Seulement 15 à 30 % du THC sanguin sont éliminés dans les urines sous forme de THC-COOH. En raison de sa forte fixation tissulaire, l'élimination urinaire est lente. Les demi-vies d'élimination sont très variables selon la dose et selon qu'il s'agit de consommateurs occasionnels ou réguliers. Un résultat positif dans les urines ne permet donc pas de distinguer une consommation récente d'une consommation plus ancienne. Cible principale de l'analyse urinaire, le dosage de THC-COOH ne donne pas d'information sur la voie d'administration, la quantité de cannabis qui a été utilisée, le moment de l'exposition, ni le niveau d'altération du comportement. Le dosage simultané du Δ^9 -THC et du 11-OH-THC pourrait permettre d'appréhender le moment de la dernière consommation mais ce type d'investigations n'est en pratique jamais réalisé. En effet, ces 2 marqueurs signent l'usage très récent lorsque identifiés dans les urines [1]. Il serait même possible d'aller plus loin, avec la caractérisation du Δ^9 -THC glucuronide [2].

Si la détermination analytique est aisée pour le cannabis, tant ce produit a été étudié, il n'en est pas de même avec les cannabinoïdes de synthèse. La première difficulté est d'arriver à se procurer la ou les substances pures pour étalonner les appareils de mesure, d'identifier ses métabolites (par des études *in vitro*, en particulier avec des microsomes hépatiques humains), de vérifier qu'ils sont présents dans les différents prélèvements biologiques et enfin d'établir leur stabilité [3,4].

Il apparaît donc que les informations générées par les analyses biologiques sont très différentes en fonction de la matrice utilisée pour le dosage et que l'interprétation finale en termes de durée d'action, d'altération de la vigilance ou

de niveau d'addiction est très dépendante des informations obtenues.

Détection des cannabinoïdes en fonction de la matrice biologique

Plusieurs milieux biologiques ont été proposés pour caractériser un usage de cannabis, le choix étant lié au contexte (sécurité routière, recherche des causes de la mort, médecine du travail, dopage, soumission chimique, trafic de stupéfiants, etc.), du délai de rendu des résultats et des informations attendues.

Le **Tableau 1** reprend les indications les plus fréquentes.

Dans le cadre de la sécurité routière, si le dépistage salivaire est indiqué par la loi [5], la confirmation peut se faire dans la salive, ou sur demande express du conducteur dans le sang. Il est désormais bien établi qu'il existe un renforcement positif entre la concentration sanguine de Δ^9 -THC et l'altération de la vigilance et qu'aucune interprétation ne peut se faire à partir de l'échantillon salivaire, d'autant que le gouvernement français a choisi le mode de recueil le plus mauvais actuellement sur le marché. La Société française de toxicologie analytique (SFTA) a publié en 2014 un consensus sur l'interprétation des concentrations sanguines de cannabis dans le cadre de la conduite automobile [6].

Dans le cadre du dopage, un dépistage urinaire positif de cannabis met donc en évidence un usage, généralement festif, mais pas forcément une pratique destinée à améliorer les performances. Le dépistage salivaire du cannabis, avec une fenêtre de détection de quelques heures, à l'image de ce qui se fait sur la route, serait une avancée discriminante entre usage festif et recherche de la performance. Enfin, une analyse de cheveux permet de documenter le profil de consommation et donc une meilleure approche d'un dossier toujours complexe [7].

Les méthodes utilisées pour le dépistage salivaire ou urinaire reposent sur l'immunochimie. Il existe des tests non instrumentaux dédiés au dépistage rapide (bord de route, lieu de travail...) dits « savonnets », de qualités variables et des tests nécessitant un équipement de laboratoire se présentant sous la forme de trousse de réactifs adaptés à un automate ou à une chaîne complète d'analyseurs plus performants. Dans tous les cas, quelque soit la méthode utilisée, il convient de souligner qu'en raison du principe même de l'immunochimie, la présence de résultats

Tableau 1 Applications, milieux biologiques et molécules cibles dans le suivi de l'exposition au cannabis.

Indications	Milieu biologique	Molécules cibles
Sécurité routière	Salive	$\Delta 9$ -THC
Post mortem	Sang	$\Delta 9$ -THC, THC-COOH
	Sang	$\Delta 9$ -THC, THC-COOH
	Urines	THC-COOH
Médecine du travail	Cheveux	$\Delta 9$ -THC, cannabinoïde, cannabidiol
	Sang	$\Delta 9$ -THC, THC-COOH
	Salive	$\Delta 9$ -THC
	Cheveux	$\Delta 9$ -THC, THC-COOH
Dopage	Urines	THC-COOH
Trafic de stupéfiants	Urines	THC-COOH
	Cheveux	$\Delta 9$ -THC, THC-COOH

faussement positifs (en raison de la possibilité de réactivités croisées avec d'autres substances comme l'acide niflumique ou l'acide tiaprofénique) ou faussement négatifs (en raison d'une sensibilité insuffisante) ne peut jamais être exclue [8].

Démontrer qu'une personne a consommé du cannabis est une chose aisée. Les tests de dépistage répondent à cette question. Montrer qu'au moment d'un fait (contrôle routier, accident du travail, décès, etc.), l'intéressé(e) était sous l'influence du cannabis, et que son comportement était altéré, est beaucoup plus difficile. Les propriétés physicochimiques des cannabinoïdes, issus de la plante ou synthétiques, et en particulier la lipophilie et liposolubilité remarquables des agonistes des récepteurs CB1 et CB2 sont responsables d'une distribution non linéaire dans les tissus de l'organisme [9]. Les nombreux travaux publiés ces dernières années permettent néanmoins de mieux connaître la pharmacocinétique des produits et d'optimiser le choix du milieu pour la mise en évidence des cannabinoïdes dans l'organisme.

Les lignes suivantes sont à lire comme un résumé de ce qu'il est possible de faire dans chaque milieu biologique avec, à chaque fois, un compendium des avantages et des limitations de chaque approche.

Sang

Le sang constitue un milieu idéal pour la confirmation car il permet de doser le $\Delta 9$ -THC, le 11-OH-THC et le THC-COOH et de différencier généralement, selon les termes du législateur les sujets « ayant fait usage de » de ceux « sous influence » de cannabis. C'est le milieu de choix dès lors qu'une composante légale entre en jeu, mais ne peut pas être utilisé pour un dépistage rapide à cause du caractère invasif du prélèvement et du temps d'analyse.

Urines

Dans les urines, on retrouve essentiellement le THC-COOH, métabolite inactif, à fortes concentrations et sous forme conjuguée. En raison de la forte lipophilie du $\Delta 9$ -THC, celui-ci sera libéré très lentement des tissus adipeux. Ainsi, après consommation de cannabis, le THC-COOH sera encore

présent jusqu'à 8 à 12 jours après la prise chez un fumeur régulier et jusqu'à 3 semaines chez un gros consommateur. Un résultat positif dans les urines ne permettra donc pas de distinguer une consommation récente d'une consommation plus ancienne. Par ailleurs, même si le recueil urinaire est un prélèvement non invasif, il n'est pas facile à effectuer, du fait de son caractère intrusif. Les possibilités d'adultération sont nombreuses et largement explicitées sur Internet où l'on peut trouver des sites dédiés à ces pratiques [10].

Salive

En pratique, un échantillon de salive peut être collecté directement dans un récipient, en balayant la cavité orale avec un coton-tige (ou un outil similaire) ou en stimulant la production salivaire avec des matières acidulées, des cristaux d'acide citrique, ou en mastiquant un matériau inerte tel que le téflon. Certains individus produisent de la mousse à la place de la quantité de liquide nécessaire à l'analyse. De plus, une réduction de flux salivaire peut être observée suite à la consommation d'amphétamines et de certains antidépresseurs.

Il existe une demande croissante pour des tests de dépistage (aussi dans le cadre des dépistages en entreprise) pouvant être effectués sur le site même du prélèvement de l'échantillon. Ces dernières années [11], quelques prototypes ont été introduits pour un dépistage rapide des substances psychotropes dans la salive : le *Drugwipe* (Secu-retex, Allemagne) ou l'*Oraline* (Sun, USA), le système *Rapiscan* (Cozart Bioscience Ltd., UK) ou encore le dispositif *Drager* (Allemagne). Il existe des méthodes de référence [12] pour le dosage du cannabis dans la salive, mais celles-ci sont longues et nécessitent un équipement lourd et onéreux de chromatographie en phase gazeuse ou liquide, toujours couplée à la spectrométrie de masse. La salive est alors recueillie par un coton (Salivette, Sarstedt, Floqswab) ou un tampon (Intercept, Orasure, NeoSal, Quantisal).

Les cannabinoïdes ne sont pas ou peu excrétés dans la salive, mais leur voie d'administration étant quasiment toujours buccale, le $\Delta 9$ -tétrahydrocannabinol est détectable dans ce milieu pendant plusieurs heures, suite à la contamination buccale par la fumée inhalée. Dans la demi-heure suivant l'inhalation, des concentrations sali-

vaires de $\Delta 9$ -THC supérieures à 100 ng/mL peuvent être mesurées. Les concentrations salivaires sont plus élevées que les concentrations plasmatiques dans les premières heures. Le $\Delta 9$ -THC reste détectable dans la salive durant 3 à 6 heures en moyenne. Le 11-OH-THC et le THC-COOH ne sont qu'exceptionnellement retrouvés dans la salive, à des concentrations très faibles (< 100 pg/mL).

Dans des conditions extrêmes (habitacle de voiture), une contamination passive de la salive (venant d'un fumeur vers un non-fumeur) pendant environ 30 min peut être observée [13].

Sueur

Ce milieu biologique est peu utilisé car le $\Delta 9$ -THC éventuellement présent (résultat d'une concentration par évaporations successives) peut être éliminé par simple lavage et sa présence peut aussi résulter d'une exposition passive. Néanmoins, il existe des applications aux USA à partir de patchs destinés à recueillir la sueur sur une période d'une semaine [14]. Dans la sueur, les concentrations de $\Delta 9$ -THC sont particulièrement faibles, probablement du fait d'un pKa et d'une liposolubilité peu favorables à la diffusion passive depuis le plasma de ce composé. On ne retrouve pas de métabolite dans la sueur.

La révolution technologique est apparue sur le marché avec l'approbation par la « Food and Drug Administration » américaine d'un patch collectant la sueur, développé par les laboratoires PharmChem (Menlo Park, CA). Les composants liquides et non volatils de la sueur sont capturés par une membrane absorbante de 14 cm², située au centre du patch et recouverte d'un film transparent assurant le maintien sur la peau et une protection contre les contaminations de l'environnement. Seuls peuvent diffuser à travers ce film, l'eau et le dioxyde de carbone afin de laisser la peau saine. Sur une période de plusieurs jours, la sueur va se fixer sur la membrane absorbante, soit environ 300 μ L/jour, se concentrer lentement et les xénobiotiques présents seront retenus. Afin d'être conforme avec les procédures de qualité, un numéro d'identification est imprimé sur chaque patch.

Selon la période souhaitée, le patch peut être porté de 1 à 10 jours, soit au niveau du flanc, soit sur les régions bicipitales ou scapulaires après désinfection par un coton imbibé d'isopropanol à 70 %. Après retrait du patch, la membrane absorbante est conservée à -20 °C. Les xénobiotiques peuvent être extraits après incubation dans un mélange tampon-surfactant, tampon-méthanol ou tout simplement dans du méthanol. Par méthode immuno-chimique (Elisa) il est possible d'effectuer un criblage directement sur le mélange d'extraction ; le couplage chromatographie/spectrométrie de masse, plus sensible et surtout plus spécifique nécessitera une étape complémentaire de préparation.

Air expiré

L'air expiré est une matrice usuelle pour mesurer l'imprégnation éthylique, mais il a été récemment montré un intérêt pour la caractérisation des conduites addictives.

L'ExaBreath® est un outil qui fixe sur un filtre les particules d'aérosol de l'air expiré. Deux min de cycles

d'inspiration à travers l'ExaBreath® sont suffisantes. Le système est ensuite envoyé au laboratoire, où pourront être libérées les molécules d'intérêt avec du méthanol.

Lors d'une étude contrôlée [15], impliquant 4 fumeurs de cannabis, l'excrétion du $\Delta 9$ -THC et de ses métabolites a été suivie de façon simultanée dans la salive et l'air expiré. Toutes les analyses ont été réalisées par GC/MS-MS et ont montré des fenêtres de détection très superposables, de l'ordre de 6 heures. À ce jour, la limitation essentielle de l'air expiré reste les concentrations faibles des cannabinoïdes (de l'ordre de quelques pg/filtre), ce qui oblige les analystes à utiliser des techniques analytiques très sensibles. Nul doute que l'avenir est à des dispositifs semblables à ceux destinés à la vérification de l'imprégnation alcoolique.

Cheveux

Seule la détermination dans le sang des cannabinoïdes peut confirmer une altération du comportement ou une intoxication aiguë. L'approche urinaire permet d'obtenir des informations uniquement qualitatives sur les jours précédant le prélèvement.

Cette fenêtre de détection a pu être complètement modifiée par l'introduction du cheveu dans l'arsenal analytique. Ce tissu possède la propriété unique d'être le marqueur des expositions répétées ou chroniques, permettant en outre d'établir le profil de consommation à long terme et son évolution. Dans la pratique, l'analyse sanguine et/ou urinaire et l'analyse des cheveux s'avèrent plutôt complémentaires. Les travaux publiés montrent tous que les analyses de cheveux identifient mieux que les analyses urinaires les consommateurs récidivistes (effet discriminant) et que le nombre de positifs diminue chaque année (effet éducatif).

Le mécanisme généralement proposé pour l'incorporation des xénobiotiques dans les cheveux consiste en une diffusion interne des substances du sang vers les cellules en croissance des bulbes pileux et une diffusion externe à partir des sécrétions sudorales ou sébacées. En fusionnant pour former le cheveu, les cellules en croissance piègeraient les substances dans la structure kératinisée. Les cinétiques d'incorporation sont dépendantes des liaisons du xénobiotique incorporé à la mélanine, un pigment des cheveux. Il semble qu'il existe une différence quantitative d'incorporation suivant la couleur des cheveux, c'est-à-dire, en fonction du degré d'oxydation de la mélanine. Les cheveux foncés, présentant un degré d'oxydation plus important de la mélanine, concentrent ou retiennent plus fortement les xénobiotiques que les cheveux clairs, à doses ingérées équivalentes. Cette observation n'est pas sans poser des problèmes d'équité, puisqu'il est admis par la communauté scientifique qu'à dose équivalente administrée, les concentrations mesurées dans les cheveux noirs sont plus importantes que dans les cheveux blonds.

Les traitements cosmétiques peuvent affecter les analyses. Il a été observé une nette diminution du contenu en cannabinoïdes dans les mèches de cheveux décolorés par rapport aux cheveux de couleur naturelle de la même personne. Cette diminution est de l'ordre de 60 à 70 % pour la cocaïne et ses métabolites et de 70 à 90 % pour les opiacés.

La fixation des xénobiotiques dans les cheveux pourrait également s'effectuer par le biais de l'environnement atmosphérique et concerne plus particulièrement les substances à l'état de particules en suspension. Ainsi, les substances fumées, comme le cannabis peuvent se déposer sur toute la longueur du cheveu. Les substances déposées sur les cheveux par voie passive seraient moins bien liées à la matrice, ce qui a conduit les toxicologues à développer des méthodes de décontamination des échantillons.

L'incorporation se faisant dans tous les poils, si les cheveux ne peuvent être prélevés ou sont manquants, d'autres poils conviennent également comme les poils pubiens ou axillaires. Ces poils sont particulièrement recommandés lorsque les cheveux sont teints ou décolorés.

Les cheveux sont généralement prélevés en vertex postérieur. Une mèche de 80 cheveux (diamètre d'un crayon à papier) est suffisante.

Une revue récente de la littérature a largement décrit les avantages et les limitations de l'analyse des cheveux [16].

Du fait d'une augmentation très importante du nombre de jeunes enfants intoxiqués au cannabis [17] en France, l'analyse des cheveux a été proposée pour documenter les circonstances d'exposition [18]. Il faut néanmoins tenir compte, lors de l'interprétation, des spécificités des cheveux des jeunes enfants (cheveux plus fins et plus poreux que ceux des adultes, et qui sont donc plus facilement exposés à des risques de contamination environnementale).

Perspectives

La confusion sur le statut légal des dérivés du cannabis, comme le cannabidiol (CBD), a conduit à la commercialisation de nombreux produits, plus ou moins interdits, y compris pour le vapotage. Sur le plan analytique, l'identification du CBD ne pose aucun problème, les méthodes classiques peuvent être complétées pour inclure ce type de dérivés naturels [19].

Si l'usage classique du cannabis sous forme d'herbe ou de résine reste très majoritaire en France, de plus en plus de consommateurs se tournent vers les cannabinoïdes de synthèse [20]. Outre une activité pharmacologique plus marquée [21], les cannabinoïdes de synthèse ne sont pas reconnus par les méthodes de dépistage focalisées sur le THC-COOH, et sont difficiles à mettre en évidence car trop peu d'études contrôlées ont identifié la ou les molécules cibles selon la matrice biologique analysée. En outre, le passage entre le cannabis et les cannabinoïdes de synthèse est favorisé par la législation dans le cadre de la sécurité routière, puisque seul le Δ^9 -THC et ses métabolites sont recherchés. En d'autres termes, il existerait un encouragement à utiliser les cannabinoïdes de synthèse, plus actifs, d'une durée d'action plus longue et non dépistés, même s'ils sont inscrits sur la liste des stupéfiants.

La littérature scientifique récente est très orientée « cannabinoïdes de synthèse », d'autant que certains ont été identifiés dans des e-liquides de vapotage [22]. Des méthodes existent dans le sang [23], les urines [24], la salive [25] et les cheveux [26]. Toutes ces méthodes mettent en avant plusieurs difficultés : connaître les nouveaux composés disponibles dans la rue et sur Internet, obtenir les substances de référence pour étalonner les instruments

analytiques et surtout identifier correctement la molécule cible, du fait d'une métabolisation extensive.

La caractérisation des cannabinoïdes de synthèse est donc difficile dans les milieux biologiques. Plutôt que de chercher à identifier des substances actives, certains auteurs ont très récemment proposé d'étudier des modifications structurales induites par ces molécules en tant que groupe de substances et non plus sous forme individuelle. La première approche est d'étudier la fluorescence induite par le noyau indole ou imidazole, commun à tous les cannabinoïdes de synthèse, dans un environnement spécifique [27]. La réponse sur la présence d'un ou plusieurs cannabinoïdes de synthèse pourra être obtenue très rapidement, par exemple sur de la salive, mais sera uniquement qualitative. Encore plus originale est l'approche basée sur l'activation mesurable des récepteurs CB1 et CB2 sous l'action d'un agoniste [28]. Il apparaît que l'activation des récepteurs est variable en fonction de la structure chimique du ligand, ce qui permet une corrélation avec l'importance de l'effet toxique après consommation.

Dans un laboratoire idéal, comme celui que détiennent les experts des séries télévisées à la mode, le technicien chimiste reçoit un échantillon (une poudre, une trace biologique, un morceau de verre ou encore un aliment), le met en suspension dans un liquide translucide, agite le flacon, dépose 1 μ L sur un passeur d'échantillon et enfin lit sur un chromatogramme à un seul pic le nom de la molécule identifiée ... L'analyse totale aura pris 45 secondes !

Nous en sommes encore loin...

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Brenneisen R, Meyer P, Chtioui H, Saugy M, Kamber M. Plasma and urine profiles of delta9-tetrahydrocannabinol and its metabolites 11-hydroxy-delta9-tetrahydrocannabinol and 11-nor-9-carboxy-delta9-tetrahydrocannabinol after cannabis smoking by male volunteers to estimate recent consumption by athletes. *Anal Bioanal Chem* 2010;396:2493–502.
- [2] Mareck U, Haenelt N, Geyer H, Guddat S, Kamber M, Brenneisen R, et al. Temporal indication of cannabis use by means of THC glucuronide determination. *Drug Test Anal* 2009;1:505–10.
- [3] Aknouche F, Ameline A, Richeval C, Schapira AJ, Coulon A, Maruejols C, et al. Testing for SGT-151 (CUMYL-PEGACLONE) and its metabolites in blood and urine after surreptitious administration. *J Anal Toxicol* 2020;44:75–80, <http://dx.doi.org/10.1093/jat/bkz011>.
- [4] Arbouche N, Raul JS, Garnier D, Kintz P, Ameline A. Testing for AB-PINACA in human hair: distribution in head hair versus pubic hair. *Drug Test Anal* 2019;11:610–6.
- [5] Arrêté du 13 décembre 2016 fixant les modalités de dépistage des substances témoignant de l'usage de stupéfiants, et des analyses et examens prévus par le code de la route et abrogeant l'arrêté du 5 septembre 2001 modifié fixant les modalités de dépistage des substances témoignant de l'usage de stupéfiants, et des analyses et examens prévus par le code de la route. [En ligne] Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033607271&categorieLien=id>. (consulté le 18 novembre 2019).

- [6] SFTA. Consensus cannabis. Adopté le 14 juin 2013. *Toxicol Anal Clin* 2014;26:3–5.
- [7] Kintz P. Cannabis et dopage : réflexions personnelles et perspectives analytiques. *Toxicol Anal Clin* 2014;26:115–8.
- [8] Brunet B, Venisse N, Papet Y, Mura P. Pertinence de l'immunochimie pour les services d'urgence hospitalière. *Ann Toxicol Anal* 2009;21:37–43.
- [9] Mura P, Kintz P, Dumestre V, Raul JS, Hauet T. THC can be detected in brain while absent in brain. *J Anal Toxicol* 2005;29:841–3.
- [10] Dumestre-Toulet V. Passer à travers les tests de dépistage : substitution, dilution, adultération des urines et des cheveux. *Ann Toxicol Anal* 2002;14:43–9.
- [11] Mura P, Kintz P, papet Y, Ruesch G, Piriou A. Evaluation of six rapid tests for screening of cannabis in sweat, saliva and tears. *Acta Clin Belg Suppl* 1999;1:35–8.
- [12] Kintz P, Cirimele V, Ludes B. Detection of cannabis in oral fluid and forehead wipes from impaired drivers. *J Anal Toxicol* 2000;24:557–61.
- [13] Niedbala S, Kardos K, Salamone S, Fritch D, Bronsgeest M, Cone EJ. Passive smoke exposure and oral fluid testing. *J Anal Toxicol* 2004;28:546–52.
- [14] Huestis MA, Scheidweiler KB, Saito T, Fortner N, Abraham T, Gustafson RA, et al. Excretion of Delta9-tetrahydrocannabinol in sweat. *Forensic Sci Int* 2008;174:173–7.
- [15] Kintz P, Mura P, Jamey C, Raul JS. Detection of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in exhaled breath after cannabis smoking and comparison with oral fluid. *Forensic Toxicol* 2017;35:173–8.
- [16] Kintz P. Hair analysis in forensic toxicology: an updated review with a special focus on pitfalls. *Curr Pharm Design* 2017;23:1–7.
- [17] Noel GN, Maghoo AM, Franke FF, Viudes GV, Minodier PM. Increase in emergency department visits related to cannabis reported using syndromic surveillance system. *Eur J Public Health* 2019;29:621–5.
- [18] Kintz P, Ameline A, Eibel A, Gheddar L, Feisthauer E, Geraut A, et al. Interpretation of cannabis findings in the hair of very young children: mission impossible. *Curr Pharm Biotechnol* 2017;18:791–5.
- [19] Kintz P, Feisthauer E, Abe E, Fetter M, Roux S, Alvarez JC. Dosage sanguin du cannabidiol après consommation par e-cigarette. *Toxicol Anal Clin* 2020;32:1–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxac.2019.09.005>.
- [20] Lafaye G, Karila L, Blecha L, Benyamina A. Cannabis, cannabinoids, and health. *Dialogues Clin Neurosci* 2017;19:309–16.
- [21] Goullé JP, Guerbet M. Tetrahydrocannabinol pharmacokinetics; new synthetic cannabinoids; road safety and cannabis. *Bull Acad Natl Med* 2014;198:556–7.
- [22] Lam RPK, Tang MHY, Leung SC, Chong YK, Tsui MSH, Mak TWL. Supraventricular tachycardia and acute confusion following ingestion of e-cigarette fluid containing AB-FUBINACA and ADB-FUBINACA: a case report with quantitative analysis of serum drug concentrations. *Clin Toxicol* 2017;55:662–7.
- [23] Ong RS, Kappatos DC, Russell SGG, Poulsen HA, Banister SD, Gerona RR, et al. Simultaneous analysis of 29 synthetic cannabinoids and metabolites, amphetamines and cannabinoids in human whole blood by LC-MS/MS—A New Zealand perspective of use in 2018. *Drug Test Anal* 2020;12:195–214, <http://dx.doi.org/10.1002/dta.2697>.
- [24] Gaunitz F, Kieliba T, Thevis M, Mercer-Chalmers-Bender K. Solid-phase extraction-liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the qualitative analysis of 61 cannabinoid metabolites in urine. *Drug Test Anal* 2020;12:27–40, <http://dx.doi.org/10.1002/dta.2680>.
- [25] Williams M, Martin J, Galettis P. A validated method for the detection of synthetic cannabinoids in oral fluid. *J Anal Toxicol* 2019;43:10–7.
- [26] Larabi IA, Riffi M, Fabresse N, Etting I, Alvarez JC. Validation of an UPLC-MS/MS method for the determination of sixteen synthetic cannabinoids in human hair. Application to document chronic use of JWH-122 following a non-fatal overdose. *Toxicol Anal Clin* 2019, <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxac.2019.10.005>.
- [27] May B, Naqi HA, Tipping M, Scott J, Husbands SM, Blag-srough IS, et al. Synthetic cannabinoids receptor agonists using fluorescence spectral fingerprinting. *Anal Chem* 2019;91:12971–9.
- [28] Noble C, Canaert 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;11:501–11.