

7

Pharmacocinétique et méthodes de dosage du Δ^9 -THC

Appartenant à l'ordre des urticales et à la famille des cannabinaées, le cannabis, qui n'est autre que le nom latin du chanvre, est représenté par plusieurs chimiotypes, dont les deux principaux sont : *Cannabis sativa sativa* (chanvre textile ou « type fibre ») et *Cannabis sativa indica* (chanvre indien ou « type drogue »). *Cannabis sativa sativa* est cultivé pour ses fibres (servant à la fabrication de tissus, cordages...) et pour ses graines oléagineuses ou chènevis. Les plants peuvent atteindre deux ou trois mètres, et même jusqu'à six dans des conditions de culture idéale. Le port est élégant et sa couleur est d'un vert grisâtre ou brun verdâtre très caractéristique. Les feuilles de la base sont opposées et 5-7 segmentées, tandis que celles du sommet sont alternes, simples ou 3-segmentées ; les segments sont lancéolés et dentés. Les fleurs mâles sont réunies en panicules alors que les fleurs femelles sont groupées en cymes compactes, mêlées de bractées foliacées (Bruneton, 1996). Le fruit (le chènevis) est un akène ovoïde.

Dans les pays chauds ou dans des conditions de culture appropriées, le chanvre est plus petit, plus trapu, et ne produit que très peu de fibres. En revanche, afin de se protéger de la sécheresse, il produit une « résine » qui est présente en abondance dans les feuilles et les sommités florales. Il s'agit alors de *Cannabis sativa indica*.

Produits à base de cannabis et teneurs en principe actif

La résine de cannabis est d'une composition très complexe. À côté des constituants classiques de très nombreuses plantes (flavonoïdes, terpènes...), plus de 60 cannabinoïdes ont été recensés à ce jour, dont principalement (figure 7.1) :

- le Δ^9 -trans-tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), qui constitue le principal produit psychoactif chez l'homme ;
- le Δ^8 -trans-tétrahydrocannabinol, moins psychoactif que le précédent ;
- le cannabidiol ;
- le cannabinol : non psychoactif, il aurait une activité anti-inflammatoire ;

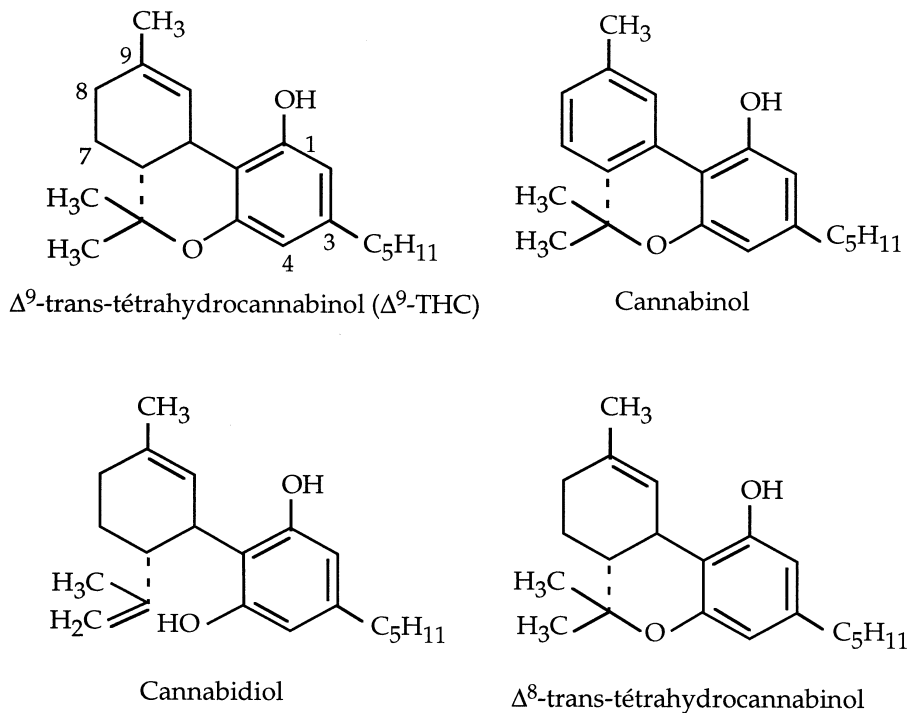


Figure 7.1 : Structure chimique des principaux cannabinoïdes présents dans *Cannabis sativa*

- les acides Δ⁸ et Δ⁹-tétrahydrocannabinoliques : ce dernier, inactif, est transformé en Δ⁹-THC lors de sa combustion ;
- le cannabigérol : non psychoactif (il aurait une activité bactériostatique), le cannabichromène, le cannabicyclol, et leurs acides.

Les teneurs en Δ⁹-THC, en cannabidiol et en cannabigérol (pourcentage du poids sec) dans la plante peuvent servir à différencier les chimiotypes de *Cannabis sativa* (Fournier et coll., 1987, tableau 7.I). D'une manière générale, la seule détermination du Δ⁹-THC suffit pour différencier le type « drogue » du type « fibre ». En France, la limite légale est de 0,3 % de Δ⁹-THC rapportée à la matière sèche (Journal Officiel, 1989).

Différents produits

Les dénominations diffèrent selon le lieu de production et le mode de préparation. L'herbe, encore appelée « foin » ou « chiendent », est un mélange de sommités fleuries et de feuilles séchées et réduites en poudre. C'est le « kif » du Maroc, la « marijuana » du Québec, le « dagga » d'Afrique du Sud, le « grifa »

Tableau 7.1 : Détermination des chimiotypes de *Cannabis sativa* d'après leur teneur¹ (%) en différents cannabinoïdes (d'après Fournier et coll., 1987)

Cannabinoïdes	Drogue	Chimiotype		
		Intermédiaire	Fibre	
Δ^9 -THC	> 2	> 0,5	< 0,3	< 0,1
Cannabidiol	0	> 0,5	> 0,5	< 0,1
Cannabigérol	-	-	< 0,1	> 0,5

¹ : teneur rapportée à la matière sèche

du Mexique ou le « takrouri » de Tunisie. La « sinsemilla » est une préparation de sommités femelles d'une variété privée de graines. Le « ganja » de l'Inde est composé uniquement de sommités fleuries fécondées et se présente soit sous forme aplatie par foulage aux pieds (« flat ganja » ou « bombay ganja ») soit roulée en magdaléons (« round ganja » ou « bengal ganja »). Toutes ces préparations sont destinées à être fumées, pures (pipes à kif) ou mélangées à du tabac dans du papier à cigarette (« pétard »). Certains consommateurs les fument en utilisant des narguilés, pipes orientales à long tuyau communiquant avec un flacon d'eau aromatisée que la fumée traverse avant d'être inhalée. Le « bangh » indien ou antillais est un mélange de tiges mâles et femelles et est utilisé sous la forme d'une boisson qui est le résultat d'un décocté de cannabis dans de l'eau ou de l'alcool.

Le haschich, encore appelé « hasch » ou « shit », est une poudre brunâtre ou jaunâtre obtenue par battage et tamisage des feuilles et des sommités florales sèches, puis compressée sous forme de « barrettes ». Il est le plus souvent mélangé à divers ingrédients comme le henné au Maroc et au Liban ou le curry au Pakistan. Il faut généralement 45 à 70 kg d'« herbe » pour faire un kg de haschich. Fumé en mélange avec du tabac, il est aussi consommé avec des aliments, incorporé dans des pâtisseries par exemple.

L'huile de cannabis est un liquide visqueux, brun-vert à noirâtre, d'odeur vireuse. Elle résulte de l'extraction de la résine par de l'alcool à 90° suivie d'une exposition au soleil pour évaporer l'alcool. Le liquide ainsi obtenu est solidifié par chauffage afin de rendre le produit commercialisable. L'huile contient environ 60 % de Δ^9 -THC. Lorsqu'elle est consommée telle quelle, elle possède des effets hallucinogènes.

Les graines de *Cannabis sativa indica* contiennent également du Δ^9 -THC (Fortner et coll., 1997 ; Lehmann et coll., 1997 ; Struempfer et coll., 1997), mais celui-ci est essentiellement localisé dans l'enveloppe (Ross et coll., 2000). Elles sont généralement récupérées pour la semence ou destinées à alimenter les oiseaux. Quant aux pailles, elles sont brûlées ou réincorporées dans le sol pour servir d'amendement.

Teneurs en principe actif

Une étude récente (Mura et coll., 2001) a regroupé les résultats d'analyses obtenus depuis 1993 sur des produits de saisies effectuées en France par les services des douanes, de la police nationale, de la gendarmerie nationale et de divers laboratoires d'expertise toxicologique. Cette étude révèle que, quelle que soit l'année étudiée, une très grande variabilité des concentrations est observée pour l'« herbe » comme pour la « résine ». Jusqu'en 1995, la moyenne pour l'herbe était de 5,5 %, et la teneur la plus élevée observée dans une saisie a été de 8,7 %. Pendant la même période, les échantillons de résine contenaient en moyenne 7 % de Δ^9 -THC, avec un maximum de 10,6 %. Depuis 1996, bien que d'une façon générale les teneurs observées dans la majorité des échantillons n'aient pas beaucoup évolué (environ 8 % pour l'herbe et 10 % pour la résine), sont apparus des échantillons à base de cannabis très fortement concentrés en Δ^9 -THC : jusqu'à 31 % pour la résine et 22 % pour l'herbe. Au cours de l'année 2000, 3 % des échantillons d'herbe et 18 % des échantillons de résine analysés contenaient plus de 15 % de Δ^9 -THC. De nouveaux produits sont apparus sur le marché français depuis 1998 : la « skunk » (variété de fleurs de cannabis originaire des États-Unis et des Pays-Bas), la « super-skunk » (version améliorée de skunk) et le « pollen » (étamines des plants mâles), qui contiendraient des concentrations en principe actif encore plus élevées.

En effet, grâce à des techniques horticoles très avancées (cultures sous serres, hydroponiques, avec des conditions de luminosité et de température optimales), les Néerlandais réussissent désormais à obtenir des variétés à très forte teneur en Δ^9 -THC comme la « super-skunk » (Paris et Tran, 1998). L'étude de Mura et coll. (2001) confirme donc cela, mais indique que de tels échantillons sont, à ce jour, très rarement rencontrés en France. En Australie, Wayne et Wendy (2000) ont fait un constat identique à partir de 31 000 saisies effectuées entre 1980 et 1997, précisant que la principale évolution consistait en une sélection plus importante qu'auparavant des parties de la plante les plus fortement titrées (sommités florales).

Le cannabis étant principalement fumé, l'étude des effets du cannabis chez l'homme passe également par la connaissance des produits de combustion et de pyrolyse. Sparacino et coll. (1990) ont analysé des échantillons de fumée obtenue avec deux variétés d'« herbe mexicaine » contenant respectivement 1,3 % et 4,4 % de Δ^9 -THC. Dans les deux cas, ils ont mis en évidence la présence d'environ 200 substances. La moitié d'entre elles correspondaient à des amines, dont 50 % d'amines aromatiques : les pyrazines, pyrimidines, pyrroles, pyridines et isoxazoles y étaient prédominants. L'analyse comparative des fumées de tabac et de cannabis sous la forme « herbe », indiquée dans le tableau 7.II, montre que ces compositions sont similaires avec cependant une concentration plus importante dans la fumée de cannabis de certains composés à fort pouvoir cancérigène comme le benzanthracène et le benzopyrène (National academy of sciences, Anonyme, 1982).

Tableau 7.II : Analyse comparative des fumées d'une cigarette¹ de tabac ou de cannabis sous forme « d'herbe » (d'après *National academy of sciences*, Anonyme, 1982)

	Cannabis	Tabac
Phase gazeuse		
Monoxyde de carbone (%)	3,99	4,58
Dioxyde de carbone (%)	8,27	9,38
Ammoniaque (µg)	228	199
Acide cyanhydrique (µg)	532	498
Cyanogène (µg)	19	20
Isoprène (µg)	83	310
Acroléine (µg)	92	85
Benzène (µg)	76	67
Toluène (µg)	112	108
Chlorure de vinyle (ng)	5,4	12,4
Diméthylnitrosamine (ng)	75	84
Méthyléthylnitrosamine (ng)	27	30
Phase particulaire		
Matière sèche totale (mg)	22,7	39
Phénol (µg)	76,8	138,5
O-crésol (µg)	17,9	24
M- et p-crésol (µg)	54,4	65
Diméthylphénol (µg)	6,8	14,4
Catéchol (µg)	188	328
Cannabidiol (µg)	190	-
THC (µg)	820	-
Cannabinol (µg)	400	-
Nicotine (µg)	-	2,85
N-nitrosornicotine (ng)	-	390
Naphtalène (µg)	3	1,2
1-méthylnaphtalène (µg)	6,1	3,65
2-méthylnaphtalène (µg)	3,6	1,4
Benzantracène (ng)	75	43
Benzopyrène (ng)	31	21,1

¹ : Poids moyen : 1,11 g ; longueur : 85 mm

En ce qui concerne le « haschich », peu de données existent dans la littérature sur les produits associés provenant du mode de culture (pesticides par exemple) ou du mode de préparation (colorants, paraffine, excréments d'animaux, huile de vidange...), dont la toxicité pourrait ne pas être négligeable.

Pharmacocinétique et métabolisme

Après inhalation et selon la manière de fumer, 15 % à 50 % du Δ^9 -THC présent dans la fumée sont absorbés et passent dans le flux sanguin (Pelissier et coll., 1997). Cette absorption est très rapide : les concentrations sanguines maximales sont obtenues 7 à 10 minutes après le début de l'inhalation (Huestis et coll., 1992a). Huestis et coll. (1992b) ont montré que les concentrations sanguines maximales étaient dose-dépendantes (50 à 300 ng/ml en 9 minutes). Très lipophile, le Δ^9 -THC se distribue rapidement dans tous les tissus riches en lipides, dont le cerveau (Nahas et coll., 1981 ; Charalambous et coll., 1991). Johansson et coll. (1989) ont détecté des cannabinoïdes dans des biopsies de tissus adipeux 4 semaines après la dernière consommation de cannabis. Le volume de distribution dans l'organisme est de 4 à 14 l/kg (Baselt et Cravey, 1995) : cette fixation tissulaire importante est responsable d'une diminution rapide des concentrations sanguines. Huestis et coll. (1992b) ont montré que 60 minutes après le début de l'inhalation d'un « joint » contenant 1,75 % de Δ^9 -THC, les concentrations sanguines étaient inférieures à 10 ng/ml.

Cette forte lipophilie, l'existence d'un cycle entéro-hépatique et d'une réabsorption rénale se traduisent par des effets psychoactifs prolongés, pouvant persister dans le cas d'une consommation isolée 45 à 150 minutes après arrêt de la consommation (Stillman et coll., 1976). Barnett et coll. (1985) ont étudié, sur simulateurs de conduite, les effets (erreurs de conduite) obtenus par la consommation de « joints » dosés à 100, 200 ou 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de poids du sujet et comparé ces résultats aux concentrations sanguines en Δ^9 -THC : une corrélation linéaire significative a été relevée pendant une durée de 2 à 7 heures selon les effets, le plus persistant étant celui sur le suivi de trajectoire. Sur la base des travaux de Cocchetto et coll. (1981), Harder et Rietbrock (1997) ont comparé l'évolution dans le temps des concentrations sanguines de Δ^9 -THC et les effets psychiques ressentis par les sujets après consommation de « joints » contenant 9 mg de Δ^9 -THC (joint « standard » tel qu'il est défini aux États-Unis par le *National institute of drug abuse*), 3 mg ou 1 mg. Les résultats, illustrés dans la figure 7.2, montrent que les effets psychiques obtenus après consommation isolée d'un joint contenant 9 mg de Δ^9 -THC persistent pendant une durée d'environ 2 heures, tandis que la concentration en Δ^9 -THC dans le sang est rapidement très faible et de l'ordre du ng/ml au bout de 2 heures. Les mêmes auteurs ont montré que l'amplitude des effets était dépendante de la dose et de la concentration sanguine maximale observée. Kelly et Jones (1992) ont par ailleurs indiqué qu'une administration intraveineuse de 5 mg de Δ^9 -THC conduisait à des concentrations sanguines plus élevées chez les consommateurs réguliers que chez les consommateurs occasionnels.

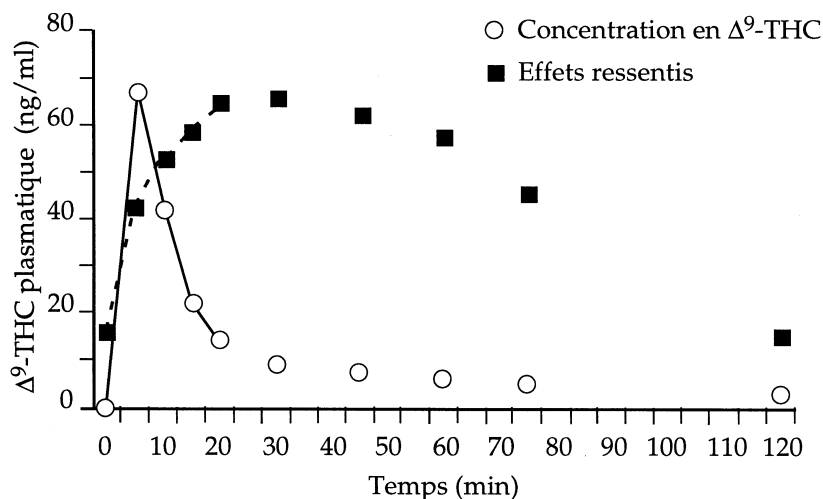
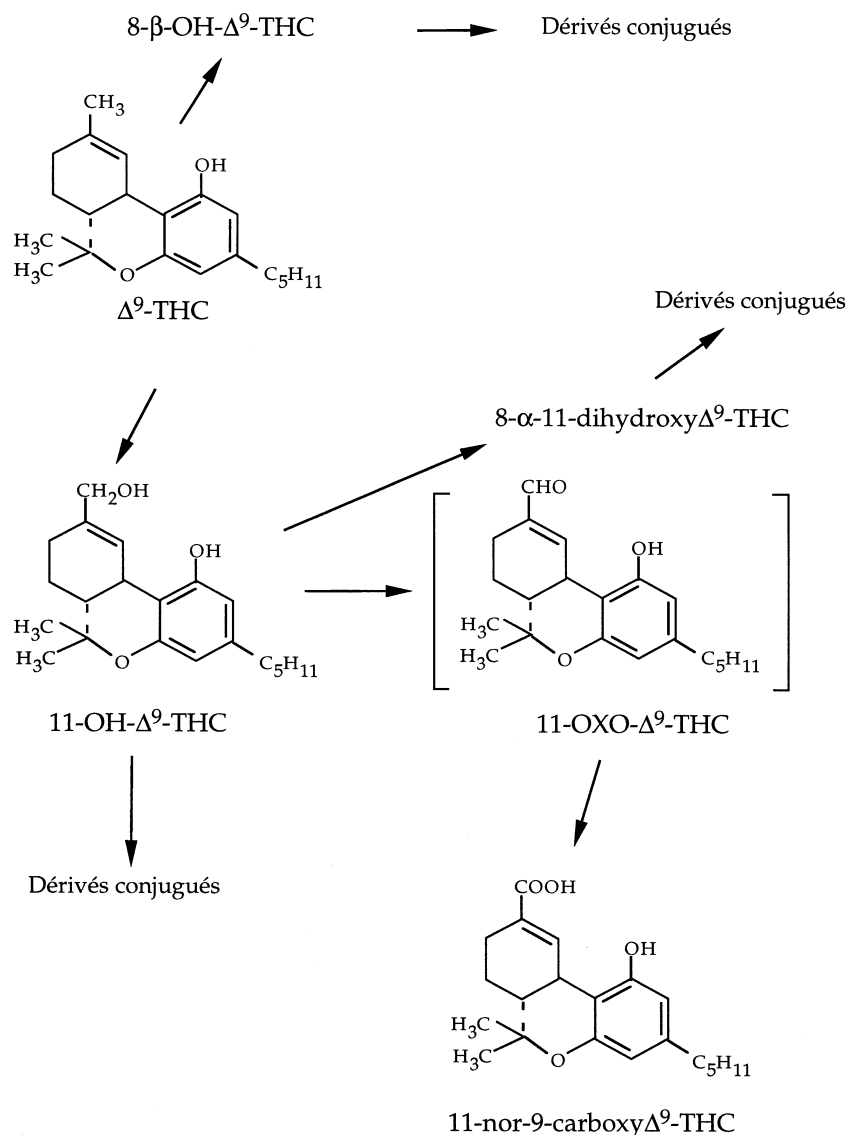


Figure 7.2 : Concentrations en Δ^9 -THC (cercles ouverts) et effets physiques et psychiques « ressentis » par le sujet (carrés pleins) en fonction du temps, après consommation d'un « joint » contenant 9 mg de Δ^9 -THC (d'après Harder et coll., 1997)

Le Δ^9 -THC subit, au niveau des microsomes hépatiques, un métabolisme oxydatif conduisant aux composés suivants :

- le 11-hydroxy-tétrahydrocannabinol (11-OH Δ^9 -THC). Il s'agit d'un métabolite psychoactif. Les concentrations sanguines sont de 4 à 20 ng/ml après 20 minutes et inférieures à 1 ng/ml 4 heures après le début de l'inhalation (Huestis et coll., 1992b). Des études chez l'animal ont permis à Schou et coll. (1977) de montrer que son principal transporteur dans le sang était l'albumine, tandis que le Δ^9 -THC est essentiellement lié aux lipoprotéines, de poids moléculaires beaucoup plus élevés. De ce fait, la pénétration du 11-OH Δ^9 -THC dans le cerveau est plus importante que ne l'est celle du Δ^9 -THC ;
- le 8 β -hydroxy- Δ^9 -tétrahydrocannabinol, qui est potentiellement psychoactif, mais dont la participation aux effets du cannabis est négligeable en raison de très faibles concentrations et d'un métabolisme très rapide (Wall et coll., 1973) ;
- le 8- β ,11-dihydroxy- Δ^9 -tétrahydrocannabinol et le 8- α -hydroxy- Δ^9 -tétrahydrocannabinol, deux composés hydroxylés dérivant des précédents et qui seraient non psychoactifs ;
- le 11-nor-9-carboxy- Δ^9 -tétrahydrocannabinol (métabolite acide, Δ^9 -THC-COOH). Obtenu par oxydation du 11-OH Δ^9 -THC, il ne possède aucune activité pharmacologique. Cet acide commence à apparaître dans le sang dans les minutes qui suivent l'inhalation. Au cours des étapes successives de distribution et de métabolisme du Δ^9 -THC, les concentrations en Δ^9 -THC-COOH dans le sang augmentent tandis que celles de Δ^9 -THC décroissent (Huestis, 1992c).

Le schéma du métabolisme est illustré par la figure 7.3 (Garrett, 1979). Lorsque le cannabis est consommé par ingestion, la quasi-totalité du Δ^9 -THC est hydroxylée (principalement en 11-OH Δ^9 -THC) au niveau de la muqueuse intestinale (Greene et Saunders, 1974), ce qui se traduit dans le compartiment sanguin par une concentration en 11-OH Δ^9 -THC supérieure à celle du Δ^9 -THC, contrairement à ce qui est observé lorsque le cannabis est inhalé (Law et coll., 1984).



150 Figure 7.3 : Principales voies métaboliques du Δ^9 -THC (d'après Garrett, 1979)

L'élimination des cannabinoïdes s'effectue par différentes voies, digestive, rénale et sudorale. Environ 15 % à 30 % du Δ^9 -THC sanguin sont éliminés dans les urines sous forme de Δ^9 -THC-COOH, tandis que 30 % à 65 % le sont par les selles sous forme de 11-OH- Δ^9 -THC et de Δ^9 -THC-COOH (Hunt et Jones, 1980 ; Wall et coll., 1983). En raison de sa forte fixation tissulaire, le Δ^9 -THC est éliminé lentement dans les urines. Huestis et coll. (1998a) ont analysé les urines de sujets ayant fumé un « joint » contenant 1,75 % ou 3,55 % de Δ^9 -THC pendant 14 jours, et ont calculé que les demi-vies d'élimination étaient comprises entre 44 et 60 heures. Chez de gros consommateurs réguliers, Smith-Kielland et coll. (1999) ont montré que du Δ^9 -THC-COOH pouvait être encore présent dans les urines 27 jours après arrêt de la consommation.

Du fait de sa forte lipophilie, le Δ^9 -THC franchit, chez la femme enceinte, la barrière fœtoplacentaire et est présent dans la circulation sanguine du fœtus. Les concentrations observées dans le sang fœtal sont égales, voire supérieures, à celles observées chez la mère (Fisher et coll., 1987 ; Little et Vanbeveren, 1996). Cette imprégnation fœtale est facilement mise en évidence par la présence de 8- β ,11-dihydroxy- Δ^9 -tétrahydrocannabinol, de 11-OH Δ^9 -THC et de Δ^9 -THC-COOH dans le méconium (Elsohly et Feng, 1998 ; Moore et coll., 1998).

La vitesse d'élimination des cannabinoïdes est très variable d'un sujet à l'autre : elle dépend de nombreux paramètres, dont principalement la dose et la fréquence (régulière ou non) de consommation. Lemberger et coll. (1971) ont en effet démontré que les fumeurs réguliers étaient capables de métaboliser le Δ^9 -THC plus rapidement que les sujets n'ayant jamais consommé auparavant.

Dépistage, confirmation et dosage dans les milieux biologiques

Jusqu'à la fin des années soixante-dix, la recherche des cannabinoïdes n'était réalisée que dans les urines, car les méthodologies disponibles (Aramaki et coll., 1968 ; Kanter et coll., 1974 ; Bourdon, 1975) étaient peu spécifiques ou peu sensibles. Cette recherche urinaire est devenue une activité de routine dans les laboratoires avec l'arrivée au début des années quatre-vingt des méthodes immunochimiques. Il a fallu attendre le développement des méthodes chromatographiques, plus spécifiques et plus sensibles, pour que l'identification et le dosage du Δ^9 -THC et de ses métabolites puissent être effectués dans le sang et dans d'autres matrices biologiques comme la salive, la sueur et les cheveux (Sachs et Kintz, 1998 ; Staub, 1999). Le choix du ou des milieux biologiques est dépendant du contexte et de l'objectif de l'investigation.

Sang

Le sang est le liquide biologique le plus approprié dans tout contexte médico-légal, incluant les accidents de la voie publique, visant à mettre en évidence ou à confirmer un usage récent de cannabis (Deveaux et coll., 1996 ; Kintz et coll., 1999 ; Moeller et coll., 1998). En effet, seule l'analyse du sang par des méthodes spécifiques permet de différencier principes actifs et métabolites dépourvus d'effets psychoactifs et d'effectuer parallèlement une analyse quantitative dont les résultats peuvent donner lieu à interprétation.

De nombreuses méthodologies sont potentiellement utilisables pour la recherche des cannabinoïdes dans le sang. Les méthodes immuno-chimiques ne sont pas utilisables pour ce milieu en raison d'une faible sensibilité (conduisant à des résultats faussement négatifs) et d'une mauvaise spécificité (responsable de résultats faussement positifs) (Moeller et coll., 1998). Parmi les méthodes chromatographiques, la méthode actuellement la plus fiable est la chromatographie en phase gazeuse avec détection par spectrométrie de masse (GC-MS) (Kintz et Cirimele, 1997 ; Collins et coll., 1997 ; Segura et coll., 1998 ; Weller et coll., 2000 ; D'Asaro, 2000 ; Felgate et Dinan, 2000). La méthode proposée par Kintz et coll. (1996), utilisant une extraction liquide-liquide et des étalons internes deutérés, permet une identification formelle avec une excellente sensibilité puisque la limite de détection est de 0,4 ng/ml pour le Δ^9 -THC et de 0,2 ng/ml pour le Δ^9 -THC-COOH. Cette méthode est recommandée et validée par la Société française de toxicologie analytique dans le cadre de la sécurité routière (Deveaux et coll., 1996).

L'analyse du sang par GC-MS permet également d'estimer le temps écoulé entre le moment de la dernière consommation et celui de la prise de sang. En effet, Huestis et coll. (1992c) ont déterminé un modèle mathématique prenant en compte les concentrations sanguines de Δ^9 -THC et de Δ^9 -THC-COOH et permettant de préciser s'il s'agit d'un usage récent ou non, avec un intervalle de confiance de 92 %.

Les données de la littérature (Cochetto et coll., 1981 ; Barnett et coll., 1985 ; Huestis et coll., 1992a ; Harder et Rietbrock, 1997) indiquent que des concentrations sanguines de Δ^9 -THC significatives (plusieurs ng/ml) sont généralement accompagnées d'effets pharmacologiques (mydriase, conjonctives injectées, troubles comportementaux), sans pour autant qu'une relation étroite puisse être établie compte tenu des variations interindividuelles et de la tolérance qui s'installe chez les consommateurs réguliers. En revanche, peu de données existent en ce qui concerne la corrélation effets/concentrations sanguines dans le cas de faibles concentrations en principes actifs (Kintz et coll., 1999). L'interprétation des résultats devient très difficile lorsque cette concentration est voisine ou inférieure à 1 ng/ml. Dans l'attente d'une meilleure connaissance dans ce domaine, il est donc indispensable qu'un seuil de quantification soit déterminé (Wennig, 2000). En France, pour les conducteurs impliqués dans un accident mortel, le seuil de positivité du Δ^9 -THC a été fixé à 1 ng/ml. Daldrup (1996) a proposé une formule combinant les

concentrations en Δ^9 -THC, 11-OH Δ^9 -THC et Δ^9 -THC-COOH et conduisant à l'établissement du « *Cannabis influence factor* » pour lequel une valeur supérieure à 10 traduit la présence d'effets pharmacologiques. Cependant, cette étude n'a, à ce jour, jamais été validée par d'autres auteurs.

En résumé, l'analyse du sang par GC-MS est actuellement le seul protocole permettant une identification formelle des principes actifs et des métabolites, une quantification de ces composés et une estimation du temps écoulé entre la dernière consommation et le moment du prélèvement.

Urines

Elles apparaissent à ce jour comme le prélèvement le plus approprié pour effectuer le dépistage rapide d'une consommation de cannabis. Les concentrations en Δ^9 -THC-COOH y sont généralement très élevées. De 50 à 500 ng/ml chez des sujets consommant un joint par jour, ces concentrations urinaires en Δ^9 -THC-COOH peuvent atteindre plusieurs milliers de ng/ml chez de gros consommateurs réguliers (Baselt, 1984 ; Meatherall et Warren, 1993). Ce milieu biologique est donc utilisé dans de nombreuses circonstances : accidents de la voie publique, dépistage de toxicomanies en milieu de travail, suivi de toxicomanes bénéficiant d'un traitement de substitution, lutte antidopage. Il n'est donc pas surprenant que de nombreuses firmes de l'industrie du diagnostic aient développé des systèmes analytiques permettant de mettre en évidence rapidement et facilement la présence de cannabinoïdes dans les urines.

Les méthodes les plus fréquemment employées sont la technique enzymatique EMIT (*Enzyme multiplied immunoassay technique*) et l'immunopolarisation de fluorescence, toutes deux automatisables. Elles utilisent un anticorps spécifique de la molécule à rechercher ainsi qu'une forme marquée de ce même composé. En ce qui concerne le cannabis, l'anticorps est dirigé contre le Δ^9 -THC-COOH. La mise en œuvre d'une technique de dépistage ayant conduit à un résultat positif dans les urines doit toujours être suivie d'une technique de confirmation (CDRH, Anonyme, 1997). En effet, avec toute technique immunologique, les anticorps peuvent présenter des réactivités croisées avec des composés apparentés, et parfois même avec des composés de structure très différente, ce qui se traduit par des résultats faussement positifs (Wilson et Smith, 1999).

Pour les laboratoires toxicologiques ayant peu de demandes ou pour d'éventuels dépistages réalisés « sur site », certaines sociétés commercialisent des tests unitaires faisant appel à l'immunochromatographie, fournissant une réponse en 5 à 10 minutes seulement et n'utilisant que quelques gouttes d'urine. Certains d'entre eux détectent simultanément les quatre principales classes de stupéfiants (cannabis, opiacés, amphétamines et cocaïne) avec des performances tout à fait satisfaisantes (Mura et coll., 1999). D'autres tests permettent de dépister simultanément, en plus de ces quatre familles, les

benzodiazépines, les barbituriques, les antidépresseurs tricycliques et la méthadone (Peace et coll., 2000).

Le seuil de positivité actuellement recommandé dans l'urine est de 50 ng de Δ^9 -THC-COOH par ml d'urine (CDRH, Anonyme, 1997 ; Killander et coll., 1997). Wingert (1997) a proposé d'abaisser ce seuil à 20 ng/ml, même s'il reconnaît que cela est susceptible d'augmenter le risque de positivité après inhalation passive. Toutefois, ce risque est *a priori* très faible : Cone et coll. (1987) ont montré qu'en utilisant un seuil de positivité à 20 ng/ml, des sujets placés dans une pièce étroite (2,1 m x 2,5 m x 2,4 m soit 12,6 m³) et non ventilée étaient positifs après avoir été exposés à la fumée de 16 cigarettes contenant 2,8 % de Δ^9 -THC, une heure par jour pendant 6 jours consécutifs. Giardino (1997) a confirmé ces données en utilisant les mêmes conditions d'exposition, mais dans une pièce de 30 m³ : les concentrations maximales urinaires observées chez les sujets exposés à la fumée de cannabis étaient de 4,4 ng/ml donc largement inférieures à 20 ng/ml.

Steinagle et Upfal (1999) ont analysé les urines de sujets ayant consommé du thé au cannabis, en vente libre dans certains pays comme la Suisse. Tous les échantillons testés contenaient des cannabinoïdes, mais à une concentration inférieure à 15 ng/ml. En revanche, Costantino et coll. (1997) ont indiqué que la consommation de 15 ml d'huile du commerce vendue en Suisse et contenant 0,15 % de Δ^9 -THC (seuil légal dans ce pays) conduisait à des concentrations supérieures à 50 ng/ml (résultats positifs) chez 50 % des sujets. Struempfer et coll. (1997) ont montré que l'ingestion de 1 à 4 cuillères à soupe (15 à 60 ml) d'huile de graines de cannabis était suffisante pour induire un résultat positif dans les urines.

Si le dépistage urinaire peut mettre en évidence une consommation de cannabis, il ne permet en aucun cas de préjuger du temps écoulé entre le moment de la dernière consommation et celui du recueil d'urine, le Δ^9 -THC-COOH pouvant y être présent plusieurs jours voire plusieurs semaines après arrêt de la consommation.

Compte tenu des concentrations élevées, plusieurs méthodologies peuvent être utilisées pour confirmer la présence de cannabinoïdes dans l'urine : chromatographie sur couche mince (Kanter et coll., 1982), chromatographie en phase liquide (Bourquin et Brenneisen, 1987). Comme pour le sang, c'est la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) qui possède les meilleures performances en termes de sensibilité et de spécificité (Langen et coll., 2000), permettant en outre de différencier le Δ^9 -THC-COOH du 11-OH Δ^9 -THC (Kemp et coll., 1995). Huestis et coll. (1998b) ont proposé d'utiliser le rapport des concentrations Δ^9 -THC-COOH/créatinine pour distinguer les consommateurs occasionnels des consommateurs réguliers. Cette détermination parallèle de la créatinine urinaire est également proposée pour mettre en évidence une éventuelle adultération par dilution des urines (Cone et coll., 1998). En effet, pour fausser les

résultats du dépistage urinaire, certains usagers ont recours à différents procédés conduisant à une adultération *in vivo* ou *in vitro* (Tsai et coll., 1998 ; Kunsman et coll., 1998 ; Dumestre-Toulet et Verstraete, 1999). Les méthodes utilisées pour une adultération *in vivo* sont la dilution par absorption de liquide en grande quantité, la prise de diurétiques, de médicaments modificateurs du pH urinaire ou d'autres médicaments comme l'aspirine, le métronidazole, la vitamine B2, le fluconazole, l'ibuprofène ou le probénécide. L'adultération *in vitro* consiste à ajouter dans l'urine émise des produits comme le nitrite de potassium ou de sodium, les alcalis et bases faibles, le glutaraldéhyde, les oxydants, les savons, le chlorure de sodium ou certains collyres. Les tests de dépistage du cannabis sont les plus sensibles à ce phénomène d'adultération. Les méthodes chromatographiques, y compris la GC-MS, peuvent également être affectées par certains de ces procédés d'adultération des urines (Brunk, 1988 ; Baiker et coll., 1994 ; Frederick, 1998).

Salive

Elle a été l'objet de nombreuses études et revues de la littérature (Cone, 1993 ; Marquet et coll., 1996 ; Staub, 1999). Elle pourrait constituer un bon milieu de dépistage en raison de son accès facile autorisant un recueil non invasif surtout de la présence de Δ^9 -THC reflétant une consommation récente (non détectable 2 à 10 heures après).

L'excrétion des cannabinoïdes du flux sanguin vers la salive est en réalité très faible. Le passage des xénobiotiques du plasma vers la salive dépend de nombreux paramètres : propriétés physicochimiques des composés (liposolubilité, pKa), liaison aux protéines plasmatiques, différences entre le pH salivaire et le pH plasmatique. Du fait d'une fixation aux protéines plasmatiques très importante (87 % à 94 %), le passage du Δ^9 -THC et du 11-OH- Δ^9 -THC vers la salive est quasiment nul (Just et Wiechmann, 1974 ; Ohlsson et coll., 1986). Tous les auteurs admettent aujourd'hui que la présence de Δ^9 -THC dans la salive est essentiellement due au phénomène de séquestration buccodentaire lors de l'inhalation (Cone, 1993 ; Marquet et coll., 1996 ; Staub, 1999 ; Kintz et coll., 2000). Les concentrations observées y sont très importantes dans les minutes qui suivent la fin de l'inhalation, variant entre 50 et 1 000 ng/ml, pour décliner ensuite très rapidement dans les heures qui suivent. Elles restent détectables, par des méthodes analytiques sensibles, pendant 4 à 6 heures en moyenne (Maseda et coll., 1986 ; Gross et coll., 1985), voire pendant 10 heures pour de fortes doses inhalées (Cone, 1993).

Bien que ce milieu soit potentiellement intéressant et notamment dans des buts de dépistages de masse, il n'existe à ce jour aucun test rapide adapté à ce milieu biologique. En effet, tous les tests rapides commercialisés à ce jour ont été conçus pour les urines et donc pour détecter la présence de Δ^9 -THC-COOH et non de Δ^9 -THC (Mura et coll., 1999 ; Samyn et Van Haeren, 2000).

Sueur

Elle constitue un très mauvais milieu d'investigation, car elle est exposée à une contamination par l'environnement, et parce que la présence de Δ^9 -THC dans la sueur ne reflète pas obligatoirement un usage récent. En effet, la persistance du Δ^9 -THC dans ce milieu est entièrement dépendante du moment du dernier lavage. Par ailleurs, contrairement à d'autres substances comme la cocaïne ou les amphétamines, le Δ^9 -THC est excrété dans la sueur en très faible quantité, en raison d'un pKa peu favorable (Kintz, 1998). Il n'existe à ce jour aucun dispositif commercial fiable adapté au dépistage rapide du Δ^9 -THC dans la sueur. Le Drugwipe® (Securetec, Ottobrunn, Allemagne) a été proposé pour dépister la présence de cannabis par simple essuyage du front. Plusieurs travaux ont montré que l'utilisation de ce test conduisait à de nombreux résultats faussement négatifs (Mura et coll., 1999), expliqués par le fait qu'il est essentiellement conçu pour mettre en évidence le Δ^9 -THC-COOH (absent de la sueur), mais également à des résultats positifs alors que le sang des sujets étudiés était exempt de Δ^9 -THC (Samyn et Van Haeren, 2000). Kintz et coll. (2000) ont proposé de recueillir la sueur sur le front grâce à une compresse préalablement imbibée d'un mélange eau/méthanol et de doser ensuite le Δ^9 -THC par GC-MS.

Cheveux

Ils incorporent la plupart des xénobiotiques présents dans le sang et la sueur (Kintz, 1996 ; Goullé et Kintz, 1997 ; Nakahara, 1999). En ce qui concerne les cannabinoïdes, le Δ^9 -THC est l'analyte majoritairement retrouvé dans les cheveux et seule une très faible quantité de Δ^9 -THC-COOH (< 1 %) y est retrouvée (Sachs et Kintz, 1998). Cirimele (1996) a montré que le cannabinoïde et le cannabidiol y étaient également incorporés. Chaque centimètre de cheveu représente grossièrement la pousse d'un mois. En réalisant des analyses de segments, il est donc possible de caractériser le profil de consommation et d'établir un calendrier d'exposition (Klein et coll., 2000). Les concentrations en Δ^9 -THC sont de l'ordre de quelques ng par mg de cheveux, ce qui impose l'utilisation de techniques chromatographiques très performantes (Wilkins et coll., 1995 ; Cirimele, 1996 ; Jurado et coll., 1996 ; Strano-Rossi Chiarotti, 1999 ; Quintela et coll., 2000). L'analyse des cannabinoïdes dans les cheveux, réalisée par GC-MS, permet d'établir la chronicité et le niveau (faible, moyen, important) de consommation, ce qui n'est pas possible par l'analyse urinaire. L'abstinence est mieux définie par cette approche que par un suivi dans les urines. L'analyse des cheveux présente donc de nombreux avantages en médecine légale (Uhl, 1997), en médecine du travail en cas de litiges concernant les résultats des analyses urinaires, en médecine du trafic pour démontrer l'abstinence d'un sujet et dans la lutte contre le dopage. En France, les cheveux figurent désormais parmi les milieux biologiques pouvant être prélevés dans le cadre de la lutte antidopage (Journal Officiel, 2001). Samperiz et

coll. (1996) ont également proposé de rechercher les cannabinoïdes dans les cheveux des nouveau-nés de mères consommatrices.

En conclusion, les caractéristiques des milieux biologiques et leur intérêt dans le dépistage ou le dosage des cannabinoïdes sont repris dans le tableau 7.III.

Tableau 7.III : Principales caractéristiques des différents milieux biologiques de mise en évidence d'une consommation de cannabis

	Cannabinoïdes majoritaires	Délai maximum de détection	Domaine d'intérêt	Méthodologies disponibles
Urines	THC-COOH (inactif)	Consommation occasionnelle : 2 à 7 jours Consommation régulière : 7 à 21 jours	Dépistage d'une consommation	Oui Nombreux tests rapides
Salive	THC (actif)	2 à 10 heures	Dépistage d'une consommation récente	Non Pas de tests rapides
Sueur	THC	Très variable	Peu d'intérêt	Non Pas de tests rapides
Cheveux	THC	Infini	Révélation et suivi d'un usage régulier	Oui CPG-SM
Sang	THC 11-OH THC (actif) THC-COOH	2 à 10 heures	Confirmation, identification, dosage	Oui CPG-SM

GC-MS : chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse ; THC : Δ^9 -THC ; (in)actif : (dé)pourvu d'effets psychoactifs

BIBLIOGRAPHIE

ANONYME. Marihuana and health. National academy of sciences, Institute of medicine report, Washington DC, 1982

ANONYME. *Center for devices and radiological health (CDRH)*. Guidance for premarket submissions for kits for screening drugs of abuse to be used by the consumer. In : Guidance for industry. US department of health and human services eds, 1997 : 1-18

ARAMAKI H, TOMIYASU-YOSHIMURA H, TSUKAMOTO H. Marihuana : a detection method of the principal constituents by TLC and GC. *Chem Pharm Bull* 1968, **16** : 822

BAIKER C, SERRANO L, LINDNER B. Hypochlorite adulteration of urine causing decreased concentration of delta-9 THC-COOH by GC-MS. *J Anal Toxicol* 1994, **18** : 101-103

BARNETT G, LICKO V, THOMPSON T. Behavioral pharmacokinetics of marijuana. *Psychopharmacology (berl)* 1985, **85** : 51-56

BASELT RC. Unusually high cannabinoid concentrations in urine. *J Anal Toxicol* 1984, **8** : 16

BASELT RC, CRAVEY RH. Tetrahydrocannabinol. In : Disposition of toxic drugs and chemicals in man. BASELT RC, CRAVEY RH eds, Foster City : Chemical Toxicology Institute, 1995 : 713-717

BOURDON R. Fluorimetric estimation of Delta9 tetrahydrocannabinol and its urinary metabolites. *Ann Biol Clin* 1975, **33** : 105-113

BOURQUIN D, BRENNEISEN R. Confirmation of cannabis abuse by the determination of 11-nor-Delta9- tetrahydrocannabinol-9-carboxylic acid in urine with high-performance liquid chromatography and electrochemical detection. *J Chromatogr Biomed Appl* 1987, **414** : 187-191

BRUNK S. False negative GC-MS assay for carboxyTHC due to ibuprofen interference. *J Anal Toxicol* 1988, **12** : 290-291

BRUNETON J. Cannabaceae. In : Plantes toxiques. BRUNETON J, ED, Paris, Lavoisier, 1996 : 211-214

CHARALAMBOUS A, MARCINIAK G, SHIUE CY, DEWEY SL, SCHLYER DJ et coll. PET studies in the primate brain and biodistribution in mice using (-)-5'-18F-delta 8-THC. *Pharmacol Biochem Behav* 1991, **40** : 503-507

CIRIMELE V. Cannabis and amphetamine determination in human hair. In : Drug testing in hair. KINTZ P ed. Boca Raton : CRC Press, 1996 : 181-189

COCHETTO DM, OWENS SM, PEREZ-REYES M, DIGUISEPPI S, MILLER LL. Relationship between plasma delta-9 tetrahydrocannabinol concentration and pharmacologic effects in man. *Psychopharmacology* 1981, **75** : 158-164

COLLINS M, EASSON J, HANSEN G, HODDA A, LEWIS K. GC-MS-MS confirmation of unusually high delta 9-tetrahydrocannabinol levels in two postmortem blood samples. *J Anal Toxicol* 1997, **21** : 538-542

CONE EJ, JOHNSON RE, DARWIN WD, YOUSEFNEJAD D, MELL LD et coll. Passive inhalation of marijuana smoke : urinalysis and room air levels of delta-9-tetrahydrocannabinol. *J Anal Toxicol* 1987, **11** : 89-96.

CONE EJ. Saliva testing for drugs of abuse. *Ann New York Acad Sci* 1993, **694** : 91-127

CONE EJ, LANGE R, DARWIN WD. In vivo adulteration : excess fluid ingestion causes false-negative marijuana and cocaine urine test results. *J Anal Toxicol* 1998, **22** : 460-473

COSTANTINO A, SCHWARTZ RH, KAPLAN P. Hemp oil ingestion causes positive urine tests for delta 9-tetrahydrocannabinol carboxylic acid. *J Anal Toxicol* 1997, **21** : 482-485

DALDRUP T. Cannabis influence factor. Congrès de l'International association of forensic sciences, Tokyo, 1996

D'ASARO JA. An automated and simultaneous solid-phase extraction of delta 9-tetrahydrocannabinol and 11-nor-9-carboxy-delta 9-tetrahydrocannabinol from whole blood using the Zymark RapidTrace with confirmation and quantitation by GC-EI-MS. *J Anal Toxicol* 2000, **24** : 289-295

DEVEAUX M, HEDOUIN V, MARQUET P, KINTZ P, MURA P, PEPIN G. Conduite automobile et stupéfiants : procédures de dépistage et de dosage, accréditation des laboratoires.

DUMESTRE-TOULET V, VERSTRAETE A. Les adultérants des tests urinaires. *Annales de Toxicologie Analytique* 1999, **11** : 155-166

ELSOHLY MA, FENG S. Delta 9-THC metabolites in meconium : identification of 11-OH-delta 9-THC, 8 beta,11-diOH-delta 9-THC, and 11-nor-delta 9-THC-9-COOH as major metabolites of delta 9-THC. *J Anal Toxicol* 1998, **22** : 329-335

FELGATE PD, DINAN AC. The determination of delta9-tetrahydrocannabinol and 11-nor-9-carboxy-delta9-tetrahydrocannabinol in whole blood using solvent extraction combined with polar solid-phase extraction. *J Anal Toxicol* 2000, **24** : 127-132

FISHER SE, ATKINSON M, CHANG B. Effect of delta-9-tetrahydrocannabinol on the in vitro uptake of alpha-amino isobutyric acid by term human placental slices. *Pediatr Res* 1987, **21** : 104-107

FORTNER N, FOGERSON R, LINDMAN D, IVERSEN T, ARMBRUSTER D. Marijuana-positive urine test results from consumption of hemp seeds in food products. *J Anal Toxicol* 1997, **21** : 476-481

FOURNIER G, RICHEZ-DUMANOIS C, DUVEZIN J, MATHIEU JP, PARIS M. Identification of a new chemotype in *Cannabis sativa* : cannabigerol-dominant plants, biogenetic and agronomic prospects. *Planta Med* 1987, **53** : 277-280

FREDERICK D. Improved procedure for overcoming nitrite interferences in GC-MS procedures for cannabinoids. *J Anal Toxicol* 1998, **22** : 255-256

GARRETT ER. Pharmacokinetics and disposition of delta-9-tetrahydrocannabinol and its metabolites. In : *Marijuana : Biological effects*. NAHAS GG, PATON WDM, eds New York, Pergamon Press, 1979 : 105-121

GIARDINO NJ. An indoor air quality-pharmacokinetic simulation of passive inhalation of marijuana smoke and the resultant buildup of 11-nor-delta-9-tetrahydrocannabinol-9-carboxylic acid in urine. *J Forensic Sci* 1997, **42** : 323-325

GOULLE JP, KINTZ P. Le cheveu : un efficace marqueur biologique d'exposition aux xénobiotiques. *Ann Biol Clin* 1997, **55** : 435-442

GREENE ML, SAUNDERS DR. Metabolism of tetrahydrocannabinol by the small intestine. *Gastroenterology* 1974, **66** : 365-372

GROSS SJ, WORTHY TE, NERDER L, ZIMMERMANN EG, SOARES JR, LOMAX P. Detection of recent cannabis use by saliva delta-9-THC radioimmunoassay. *J Anal Toxicol* 1985, **9** : 1-5

HARDER S, RIETBROCK S. Concentration-effect relationship of delta-9-tetrahydrocannabinol and prediction of psychotropic effects after smoking marijuana. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997, **35** : 155-159

HUESTIS MA, SAMPSON AH, HOLICKY BJ, HENNINGFIELD JE, CONE EJ. Characterization of the absorption phase of marijuana smoking. *Clin Pharmacol Ther* 1992a, **52** : 31-41

HUESTIS MA, HENNINGFIELD JE, CONE EJ. Blood cannabinoids. I. Absorption of THC and formation of 11-OH-THC and THCCOOH during and after smoking marijuana. *J Anal Toxicol* 1992b, **16** : 276-282

- HUESTIS MA, HENNINGFIELD JE, CONE EJ. Blood cannabinoids. II. Models for the prediction of time of marijuana exposure from plasma concentrations of Delta9-tetrahydrocannabinol (THC) and 11-nor-9-carboxy-Delta9- tetrahydrocannabinol (THCCOOH). *J Anal Toxicol* 1992c, **16** : 283-290
- HUESTIS MA, CONE EJ. Urinary excretion half-life of 11-nor-9-carboxy-Delta9- tetrahydrocannabinol in humans. *Ther Drug Monit* 1998a, **20** : 570-576
- HUESTIS MA, CONE EJ. Differentiating new marijuana use from residual drug excretion in occasional marijuana users. *J Anal Toxicol* 1998b, **22** : 445-454
- HUNT CA, JONES RT. Tolerance and disposition of tetrahydrocannabinol in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1980, **215** : 35-44
- JOHANSSON E, NOREN K, SJOVALL J, HALLDIN MM. Determination of delta-1-tetrahydrocannabinol in human fat biopsies from marihuana users by gas chromatography-mass spectrometry. *Biomed Chromatogr* 1989, **3** : 35-38
- JOURNAL OFFICIEL, n° L 121 du 29 avril 1989
- JOURNAL OFFICIEL, n° 11 du 13 janvier 2001
- JURADO C, MENENDEZ M, REPETTO M, KINTZ P, CIRIMELE V, MANGIN P. Hair testing for cannabis in Spain and France : is there a difference in consumption ? *J Anal Toxicol* 1996, **20** : 111-115
- JUST WW, WIECHMANN M. Proceedings : detection of tetrahydrocannabinol in saliva of man and studies on its metabolism in the monkey. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1974, **282** : 43
- KANTER SL, HOLLISTER LE, MOORE F, GREEN DE. Marihuana metabolites in urine of man. IV. Extraction procedures using diethyl ether. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1974, **9** : 205-213
- KANTER SL, HOLLISTER LE, MUSUMECI M. Marihuana metabolites in urine of man. Identification of marihuana use by detection of delta-9-tetrahydrocannabinol-11-oic acid using thin layer chromatography. *J Chromatogr* 1982, **234** : 201-208
- KELLY P, JONES RT. Metabolism of tetrahydrocannabinol in frequent and infrequent marijuana users. *J Anal Toxicol* 1992, **16** : 228-235
- KEMP PM, ABUKHALAF IK, MANNO JE, MANNO BR, ALFORD DD et coll. Cannabinoids in humans. II. The influence of three methods of hydrolysis on the concentration of THC and two metabolites in urine. *J Anal Toxicol* 1995, **19** : 292-298
- KILLANDER J, DE LA TORRE R, SEGURA J, DE ZEEUW R, WILLIAMS J. Recommendations for the reliable detection of illicit drugs in urine, with special attention to the workplace in the European Union. *Scand J Clin Lab Invest* 1997, **57** : 97-104
- KINTZ P, CIRIMELE V, PEPIN G, MARQUET P, DEVEAUX M, MURA P. Identification et dosage des cannabinoïdes dans le sang total. *Toxicorama* 1996, **8** : 29-33
- KINTZ P. Drug testing in hair. In : KINTZ P, ed. Boca Raton : CRC Press, 1996
- KINTZ P, CIRIMELE V. Testing human blood for cannabis by GC-MS. *Biomed Chromatogr* 1997, **11** : 371-373
- KINTZ P. Matrices alternatives et toxicologie médicolégale. In : Toxicologie et pharmacologie médicolégales. Kintz P., ed. Paris, Elsevier, 1998 : 685-710

- KINTZ P, SAMYN N, VERSTRAETE A. Les prélèvements biologiques et techniques analytiques. In : MURA P, ED. Alcool, médicaments, stupéfiants et conduite automobile. Paris, Elsevier, 1999 : 143-169
- KINTZ P, CIRIMELE V, LUDES B. Detection of cannabis in oral fluid (saliva) and forehead wipes (sweat) from impaired drivers. *J Anal Toxicol* 2000, **24** : 557-561
- KLEIN J, KARASKOV T, KOREN G. Clinical applications of hair testing for drugs of abuse - the Canadian experience. *Forensic Sci Int* 2000, **107** : 281-288
- KUNSMAN G, LEVINE B, SMITH M. Vitamine B2 interference with TDx drugs of abuse assays. *J Forensic Sci* 1998, **43** : 1225-1227
- LANGEN MCJ, DE BIJL GA, EGBERTS CG. Automated extraction of 11-nor-delta-9-tetrahydrocannabinol carboxylic acid from urine samples using the Aspec XL solid-phase extraction system. *J Anal Toxicol* 2000, **24** : 433-437
- LAW B, MASON PA, MOFFAT AC et coll. Forensic aspects of the metabolism and excretion of cannabinoids following oral ingestion of cannabis resin. *J Pharm Pharmacol* 1984, **36** : 289-294
- LEHMANN T, SAGER F, BRENNEISEN R. Excretion of cannabinoids in urine after ingestion of cannabis seed oil. *J Anal Toxicol* 1997, **21** : 373-375
- LEMBERGER L, AXELROD J, KOPIN IJ. Metabolism and disposition of tetrahydrocannabinols in naive subjects and chronic marihuana users. *Ann N Y Acad Sci* 1971, **191** : 142-154
- LITTLE BB, VANBEVEREN TT. Placental transfer of selected substances of abuse. *Semin Perinatol* 1996, **20** : 147-153
- MARQUET P, LOTFI H, DEBORD J, MERLE L, LACH[00B6]TRE G. Dosage des drogues illicites dans la salive : revue de la littérature. *Toxicorama* 1996, **8** : 5-14
- MASEDA C, HAMA K, FUKUI Y, MATSUBARA K, TAKAHASHI S, AKANE A. Detection of delta-9 THC in saliva by capillary GC/ECD after marihuana smoking. *Forensic Sci Int* 1986, **32** : 259-266
- MEATHERALL RC, WARREN RJ. High urinary cannabinoids from a hashish body packer. *J Anal Toxicol* 1993, **17** : 439-440
- MOELLER MR, STEINMEYER S, KRAEMER T. Determination of drugs of abuse in blood. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1998, **713** : 91-109
- MOORE C, NEGRUSZ A, LEWIS D. Determination of drugs of abuse in meconium. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1998, **713** : 137-146
- 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** : 35-38
- MURA P, PERRIN M, CHABRILLAT M, GIRARD J, DUMESTRE-TOULET V, PEPIN G. L'évolution des teneurs en THC dans les produits à base de cannabis en France : mythe ou réalité ? *Annales de Toxicologie Analytique* 2001, **13**, sous presse.
- NAHAS G, LEGER C, TOCQUE B, HOELLINGER H. The kinetics of cannabinoid distribution and storage with special reference to the brain and testis. *J Clin Pharmacol* 1981, **21** : 208S-214S
- NAKAHARA Y. Hair analysis for abused and therapeutic drugs. *J Chromatogr B* 1999, **733** : 161-180

- OHLSSON A, LINDGREN JE, ANDERSON S, AGURELL S, GILLEPSIE H, HOLLISTER LE. Single-dose kinetics of deuterium-labeled cannabidiol in man after smoking and intravenous administration. *Biomed Environ Mass Spectrom* 1986, **13** : 77-83
- PARIS M, TRAN N. The existence of « Nederwiet », a new fact in the history of cannabis. *Ann Pharm Fr* 1998, **56** : 264-267
- PEACE MR, TARNAI LD, POKLIS A. Performance evaluation of four on-site drug-testing devices for detection of drugs of abuse in urine. *J Anal Toxicol* 2000, **24** : 589-594
- PELISSIER AL, LEONETTI G, VILLANI P, CIANFARANI F, BOTTA A. Cannabis : toxicokinetic focus and methodology of urinary screening. *Thérapie* 1997, **52** : 213-218
- QUINTELA O, BERMEJO AM, TABERNERO MJ, STRANO-ROSSI S, CHIAROTTI M, LUCAS AC. Evaluation of cocaine, amphetamines and cannabis use in university students through hair analysis : preliminary results. *Forensic Sci Int* 2000, **107** : 273-279
- ROSS SA, MEHMEIC Z, MURPHY TP, ELSOHLY MA. GC-MS analysis of the total delta-9 THC content of both drug- and fiber-type cannabis seeds. *J Anal Toxicol* 2000, **24** : 715-717
- SACHS H, KINTZ P. Testing for drugs in hair. Critical review of chromatographic procedures since 1992. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1998, **713** : 147-161
- SAMPERIZ S, MILLET V, ARDITTI J, LACROZE V, MASSET D, et coll. Value of toxicological research in newborn infants of addicted mothers by the study of several samples (urine, meconium, hair). *Arch Pediatr* 1996, **3** : 440-444
- SAMYN N, VAN HAEREN C. On-site testing of saliva and sweat with Drugwipe and determination of concentrations of drugs of abuse in saliva, plasma and urine of suspected users. *Int J Legal Med* 2000, **113** : 150-154
- SCHOU J, PROCKOP LD, DAHLSTROM G, ROHDE C. Penetration of delta-9-tetrahydrocannabinol and 11-OH-delta-9-tetrahydrocannabinol through the blood-brain barrier. *Acta Pharmacol Toxicol* 1977, **41** : 33-38
- SEGURA J, VENTURA R, JURADO C. Derivatization procedures for gas chromatographic-mass spectrometric determination of xenobiotics in biological samples, with special attention to drugs of abuse and doping agents. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1998, **713** : 61-90
- SMITH-KIELLAND A, SKUTERUD B, MORLAND J. Urinary excretion of 11-nor-9-carboxy-delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabinoids in frequent and infrequent drug users. *J Anal Toxicol* 1999, **23** : 323-332
- SPARACINO CM, HYLDENBURG PA, HUGHES TJ. Chemical and biological analysis of marijuana smoke condensate. *Nida Res Monogr* 1990, **99** : 121-140
- STAUB C. Chromatographic procedures for determination of cannabinoids in biological samples, with special attention to blood and alternative matrices like hair, saliva, sweat and meconium. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1999, **733** : 119-126
- STEINAGLE GC, UPFAL M. Concentration of marijuana metabolites in the urine after ingestion of hemp seed tea. *J Occup Environ Med* 1999, **41** : 510-513
- STILLMAN R, GALANTER M, LEMBERGER L, et coll. Tetrahydrocannabinol (THC) : metabolism and subjective effects. *Life Sci* 1976, **19** : 569-576

- STRANO-ROSSI S, CHIAROTTI M. Solid-phase microextraction for cannabinoids analysis in hair and its possible application to other drugs. *J Anal Toxicol* 1999, **23** : 7-10
- STRUEMLER RE, NELSON G, URRY FM. A positive cannabinoids workplace drug test following the ingestion of commercially available hemp seed oil. *J Anal Toxicol* 1997, **21** : 283-285
- TSAI S, ELSOHLY M, DUBROVSKY T, TWAROWSKA B, TOWT J, SALAMONE S. Determination of five abused drugs in nitrite-adulterated urine by immunoassays and gas chromatography mass spectrometry. *J Anal Toxicol* 1998, **22** : 474-480
- UHL M. Determination of drugs in hair using GC/MS/MS. *Forensic Sci Int* 1997, **84** : 281-294
- WAYNE H, WENDY S. The THC content of cannabis in Australia : evidence and implications. *Australian and New Zealand Journal of Public Health* 2000, **24** : 503-508
- WALL ME, BRINE DR, PEREZ REYES M. The metabolism of Delta9 tetrahydrocannabinol, 11 hydroxy-Delta9 THC and 8beta hydroxy Delta9 THC in man. 1973, **33** : 258
- WALL ME, SADLER BM, BRINE D, TAYLOR H, PEREZ-REYES M. Metabolism, disposition, and kinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol in men and women. *Clin Pharmacol Ther* 1983, **34** : 352-363
- WELLER JP, WOLF M, SZIDAT S. Enhanced selectivity in the determination of delta9-tetrahydrocannabinol and two major metabolites in serum using ion-trap GC-MS-MS. *J Anal Toxicol* 2000, **24** : 359-364
- WENNIG R. Threshold values in toxicology. Useful or not ? *Forensic Sci Int* 2000, **113** : 323-330
- WILKINS D, HAUGHEY H, CONE E, HUESTIS M, FOLTZ R, ROLLINS D. Quantitative analysis of THC, 11-OH-THC, and THC-COOH in human air by negative ion chemical ionization mass spectrometry. *J Anal Toxicol* 1995, **19** : 483-491
- WILSON JF, SMITH BL. Evaluation of detection techniques and laboratory proficiency in testing for drugs of abuse in urine : an external quality assessment scheme using clinically realistic urine samples. Steering Committee for the United Kingdom National External Quality Assessment Scheme for Drugs of Abuse in Urine. *Ann Clin Biochem* 1999, **36** : 592-600
- WINGERT WE. Lowering cutoffs for initial and confirmation testing for cocaine and marijuana : large-scale study of effects on the rates of drug-positive results. *Clin Chem* 1997, **43** : 100-103