

CANNABIS ET TOXICOLOGIE MÉDICO-LÉGALE

CANNABIS AND FORENSIC TOXICOLOGY

Par **Jean-Michel GAULIER***

ARTICLE ORIGINAL
ORIGINAL ARTICLE

RÉSUMÉ

Le cannabis est un produit de grande consommation et les questions d'ordre médico-légal sont nombreuses. Dans ce contexte, ce texte se propose, après quelques rappels, de donner des éléments concernant la mise en évidence d'une consommation de cannabis, et le suivi de sevrage, du point de vue d'un toxicologue analyste.

MOTS-CLÉS

Cannabis, Médico-légal, Cheveux, Sevrage.

ABSTRACT

Cannabis derivatives are products of general consumption, and several forensic questions arise today. The author propose, after some general matters, to give some items about screening test for cannabis use, and how to monitor the withdrawal process of consumers, in a forensic toxicologist point of view.

* UF de Toxicologie - Centre de Biologie-Pathologie
CHRU de Lille
Bd du Pr. J. Leclercq - CS 70001
59037 Lille Cedex, France
Mail : jean-michel.gaulier@chru-lille.fr

KEY-WORDS

Cannabis, Forensic, Hair, Withdrawal.

Le chanvre indien (cannabis) est aujourd'hui un produit de grande consommation. Le cannabis est effectivement la substance illicite la plus consommée en Europe et en France, notamment chez les adolescents et les jeunes adultes [1] et les risques liés à son usage sont clairement fonction du mode et de la fréquence de consommation [2]. Ainsi et par exemple, les cas d'intoxication accidentelle (généralement, consécutives à l'ingestion de résine) de jeunes enfants de parents consommateurs, ne sont pas rares en 2015 [3].

Ce texte se propose, après quelques rappels, de donner certains éléments concernant la mise en évidence d'une consommation de cannabis, et le suivi de sevrage, sous un angle médico-légal.

GÉNÉRALITÉS – RAPPELS

Le chanvre (*Cannabis sativa* L.) est une plante possédant des feuilles caractéristiques, de 5 à 7 segments lancéolés, dentelés et disposés en éventail. Toute la plante contient du Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC), principe actif psychotrope.

En France et en Europe, la limite légale de THC pour un chanvre textile est de 0,2 % rapporté à la matière sèche. Au plan légal, l'arrêté du 25 novembre 1974 paru au Journal Officiel du 27 décembre 1974 précise que sont inscrits à la section II du tableau B des subs-

tances vénéneuses, les produits suivants : « les tétrahydrocannabinols, leurs esters, éthers, sels ainsi que les sels des dérivés précités ». Il est complété par le décret n° 88 – 1231 du 29 décembre 1988 (art. 1^{er}) publié au Journal Officiel du 31 décembre 1988 qui stipule : « sont interdits la production, la mise sur le marché, l'emploi et l'usage :

- 1°) du cannabis, de sa plante et de sa résine, des préparations qui les contiennent ou de celles qui sont obtenues à partir du cannabis, de sa plante ou de sa résine ;
- 2°) des tétrahydrocannabinols, de leurs esters, éthers, sels ainsi que des sels des dérivés précités et de leurs préparations ».

Sur le plan de la culture, la seule production tolérée par l'Etat est celle du chanvre textile dont la définition est fixée par la limite légale supérieure de 0,3 % de Δ^9 THC rapporté à la matière sèche (Arrêté du 22 août 1990). Toutefois, des dérogations aux dispositions énoncées ci-dessus peuvent être accordées (décret n° 92 – 963 du 7 septembre 1992, art. 11) par le ministre chargé de la santé aux fins de recherche et de contrôle ainsi que de fabrication de dérivés autorisés : « les ministres chargés de la santé, de l'agriculture, de l'industrie et des douanes peuvent, par arrêté conjoint, autoriser la culture, l'importation, l'exportation et l'utilisation industrielle ou commerciale de variétés de cannabis dépourvues de propriétés stupéfiantes ». Enfin, selon la réglementation européenne en vigueur depuis 2001 [règlements (CE) n° 1672 et 2860/2000], la teneur des variétés de chanvre cultivées dans l'union européenne à destination de la production de fibres ne doit pas dépasser 0,2 % de Δ^9 THC rapporté à la matière sèche.

En fait, au-delà du THC, la plante contient de nombreuses substances spécifiques au genre Cannabis : les cannabinoïdes. Les principaux représentants de cette classe sont le THC, le cannabidiol (CBD), le cannabinol (CBN). Ces cannabinoïdes sont principalement retrouvés dans la résine des sommités fleuries et leur concentration varie en fonction de facteurs génétiques et environnementaux.

Le cannabis est consommé sous 3 formes [1] :

- (i) L'herbe, constituée par les feuilles et sommités fleuries, séchées (et souvent pulvérisées). La teneur moyenne en THC est de 13 % en 2013 ;
- (ii) La résine est un produit obtenu par compression (« barrette de shit ») qui est « coupé », généralement par des substances odorantes. C'est la présentation la plus courante en raison de sa facilité de manipulation et de transport. En France, les saisies de résine révèlent une teneur moyenne de l'ordre 17,4 % ;
- (iii) L'huile, forme mi-liquide/mi-solide, est de teneur variable en THC, mais parfois très élevée (supérieure à 50 %).

A la suite d'une inhalation, l'absorption pulmonaire du THC est rapide. Ainsi, sa détection plasmatique

est quasiment « immédiate » après la première bouffée tirée sur un joint. Le pic plasmatique est atteint quelques minutes plus tard. La biodisponibilité par voie inhalée varie de 2 à 56 % [4]. Lorsque le cannabis est inhalé, il faut noter qu'il existe une perte importante de THC, d'une part par pyrolyse lors de la combustion, et d'autre part moindre dans la fumée dite « secondaire » qui n'est pas inhalée [5].

En cas d'ingestion, le THC est facilement résorbé, mais celle-ci est plus lente que l'absorption pulmonaire. De plus, les pics plasmatiques (T_{max} de l'ordre de 3 heures) sont plus faibles car le THC semble subir une dégradation dans l'estomac et un effet de premier passage hépatique important. Au total, la biodisponibilité du THC par voie orale varie de 4 à 20 % [6].

Le THC est extrêmement lipophile. En conséquence, le tissu cérébral, riche en lipides et siège de l'activité psychotrope du THC, est un lieu privilégié de stockage de celui-ci. Le tissu adipeux accumule le THC plus lentement, du fait d'une vascularisation moins importante, mais constitue également un compartiment de stockage.

Le volume de distribution (V_d) du THC à l'état d'équilibre est estimé à environ 10 L/kg, ce qui illustre son importante fixation tissulaire et justifie que les profils sanguins ne reflètent pas l'imprégnation tissulaire en THC [5].

Il existe une centaine de métabolites pour le seul THC [7]. La principale voie de métabolisation du THC consiste, en premier lieu, en une hydroxylation microsomiale, préférentiellement sur la position 11, conduisant au 11-hydroxy- Δ^9 -tétrahydrocannabinol (11OH-THC) métabolite au moins aussi actif que le THC [8]. Ce métabolisme fait intervenir les CYP2C9 et 3A4 [9, 10]. Le 11OH-THC est lui-même rapidement oxydé en acide nor 11 Δ^9 -tétrahydrocannabinol-9 carboxylique (THC-COOH) inactif. Cette réaction s'effectue probablement en deux étapes avec pour intermédiaire un dérivé aldéhydique, par action successive d'une alcool déshydrogénase puis d'une aldéhyde déshydrogénase [6, 11].

Quand le THC est inhalé, la concentration plasmatique de 11OH-THC demeure toujours inférieure à celle du THC. L'inverse est constaté en cas d'ingestion car la majorité du THC est rapidement hydroxylée en 11OH-THC par les enzymes microsomiales de la muqueuse intestinale. Dans les deux cas, le THC-COOH devient rapidement le composé plasmatique majoritairement retrouvé dans le sang et l'urine [5].

Le métabolisme de phase II du THC-COOH fait intervenir principalement une conjugaison avec l'acide α D-glucuronique par les UDP-glucuronosyltransférases (UGT) 1A1 et 1A3 [12, 13]. Ce conjugué (THC-COO-glucuronide), plus hydrophile que le THC-COOH, est le métabolite urinaire majoritaire du THC.

L'élimination est lente, essentiellement due à la libération progressive du THC et de ses métabolites dans le

sang à partir des territoires de stockage comme le tissu adipeux [4]. L'élimination est principalement biliaire (65-80 %) et secondairement urinaire (20-35 %) sous forme de métabolites acides [6, 14].

Chez la femme enceinte, le THC franchit la barrière foeto-placentaire (le THC est également retrouvé dans le lait maternel). Ainsi, à la naissance, il est possible de mettre en évidence du THC-COOH chez l'enfant de mère consommatrice, notamment dans le méconium [6, 15].

MISE EN ÉVIDENCE D'UNE CONSOMMATION DE CANNABIS

Dans le sang, les concentrations de THC demeurent détectables généralement 6 à 12 heures après l'inhalation d'une dose moyenne (davantage parce que le produit diffuse bien et s'accumule, plutôt que parce qu'il a été éliminé) chez un consommateur occasionnel (une consommation/semaine), et au minimum 24 à 48 heures chez un consommateur régulier (10 consommations au cours des 30 derniers jours).

Le THC-COOH est encore détectable dans le sang de 24 à 48 heures dans le cas d'un consommateur occasionnel, et au-delà de 48 heures chez un consommateur régulier. Ainsi, du THC et du THC-COOH peuvent être présents dans le sang à des concentrations significatives plus de 7 jours après un sevrage [16].

Le 11OH-THC présente des concentrations sanguines qui suivent grossièrement les cinétiques les plus courtes (6 heures ou 24 heures) que celles du THC, avec les caractéristiques précédemment évoquées : si le cannabis a été fumé, les concentrations sanguines de 11OH-THC restent inférieures à celles de THC, si le cannabis a été ingéré, les concentrations sanguines de 11OH-THC sont généralement supérieures à celles de THC. En outre, il semblerait que le 11OH-THC puisse être présent plusieurs jours dans le sang d'un consommateur régulier. Les analyses sanguines (recherche et/ou dosage) concernant les cannabinoïdes et leurs métabolites reposent sur l'utilisation de méthodes chromatographiques : CG-SM après dérivation, ou, ou plus fréquemment aujourd'hui, chromatographie en phase liquide avec détection par spectrométrie de masse en tandem (CL-SM/SM).

Dans l'urine, le composé majoritaire est le THC-COOH, principalement sous forme glucuroconjugué. Le 11OH-THC est présent dans l'urine surtout également sous forme glycuconjuguée (environ 2 % de la dose). Le THC est présent à l'état de traces, et difficilement détectable ou seulement dans les toutes premières heures qui suivent la prise. Après la prise d'une dose unique de THC, le dépistage urinaire est en général positif dès la 2^e heure, et va le demeurer

généralement pendant 5 à 7 jours, mais parfois jusqu'à 12 jours [4, 5]. Dans le cas de consommations répétées de cannabis, la durée de détection du THC-COOH urinaire s'allonge d'autant que cette consommation est importante, et peut aller jusqu'à plus de 2 mois jours chez un gros consommateur [17]. Enfin, l'exposition passive peut, au plus et dans des conditions d'exposition importante, donner lieu à des concentrations urinaires maximales de THC-COOH de l'ordre de 10 à 15 µg/L, qui en théorie, ne peuvent pas donc positiver un test immunochimique de dépistage urinaire [18].

Dans l'urine, les méthodes immunochimiques de dépistage de la prise de cannabis reposent généralement sur l'utilisation d'un anticorps anti-THC-COOH avec un cut-off de positivité de 50 µg/L. Ces tests de dépistage présentent très peu de faux positifs (moins de 0,5 %) qui sont généralement dus à la présence d'AINS (acide niflumique, notamment) [19]. Toutefois, dans un contexte médico-légal, les méthodes de confirmation (recherche et dosage) qui vont constituer la preuve irréfutable d'une exposition au cannabis sont les méthodes chromatographiques applicables dans le sang.

A la suite de prises répétées de chanvre indien, le THC et ses métabolites (en particulier, le THC-COOH), sont détectables dans les cheveux. En effet, ces substances sont transférées du sang vers le bulbe pileux, puis la racine pileuse, et s'incorporent ainsi dans le cheveu, c'est-à-dire la tige pileuse. Le délai entre la prise de chanvre indien et l'apparition des cannabinoïdes (constituants du chanvre indien) et de leurs métabolites dans la partie aérienne du cheveu (tige pileuse), est en général supérieur à 72 heures. Le THC est la substance normalement retrouvée aux concentrations les plus élevées : de 0,1 à une dizaine de ng/mg de cheveux. Il est également habituellement retrouvé d'autres cannabinoïdes : le cannabinol (CBN) et le cannabidiol (CBD) de 0,1 à quelques ng/mg de cheveux.

Les métabolites du THC sont retrouvés à des concentrations capillaires plus faibles : 0,01 à 0,20 ng/mg de cheveux pour le 11OH-THC et 0,05 à 10 pg/mg de cheveux pour le THC-COOH. La relation dose de cannabis consommé/concentrations capillaires de THC ou de ses métabolites, semble sujette à de grandes variabilités interindividuelles. Par conséquent, il est toujours difficile d'interpréter ces concentrations dans les cheveux.

En ce qui concerne le THC, lorsque sa concentration ainsi que celles de CBD et de CBN dans les cheveux, sont peu importantes, il existe une possibilité pour que la présence de ces cannabinoïdes dans ces phanères soit due à une contamination externe (fumée d'autres consommateurs de cannabis, ou par transfert manuporté de la chevelure par une tierce personne ayant préalablement manipulé du cannabis) et ceci, y compris lorsque les cheveux sont décontaminés après

prélèvement et avant analyse. Pour pallier ce risque de faux positif, la valeur de 0,1 ng/mg de cheveux est considérée comme étant la concentration seuil de THC au-delà de laquelle un résultat doit être considéré comme positif. Toutefois, la présence capillaire de THC-COOH constitue la preuve d'une consommation active de cannabis. [20-22]. Enfin, chez de très gros consommateurs de chanvre indien, un relargage de THC stocké dans l'organisme pourrait être parfois responsable de la contamination des cheveux par ce principe actif, alors même que la personne ne consomme plus cette drogue [23].

En ce qui concerne le THC-COOH, sa présence de ce métabolite dans les cheveux (à une concentration généralement supérieure à 0,2 pg/mg) est donc obligatoirement la conséquence d'une consommation effective de chanvre indien [22]. Dans le cas d'une recherche de THC-COOH, il ne semble pas exister de risque de faux positifs, mais il existe un faible risque de faux négatifs pouvant correspondre soit à la prise d'une dose très faible de chanvre indien, soit à un usage qui n'est pas régulier [24].

Il existait deux approches analytiques pour réaliser ces d'investigations capillaires :

- (i) rechercher et/doser le THC, le Cannabinol (CBN) et le Cannabidiol (CBD) par CG-SM,
- (ii) rechercher et/ou doser le THC-COOH par chromatographie gazeuse avec détection par spectrométrie de masse en tandem (CG-SM/SM).

Mais une méthode d'analyse simultanée du THC, du THC-COOH, du CBD et du CBN, sans étape de dérivation, par chromatographie liquide avec détection par spectrométrie de masse en tandem (CL-SM/SM) est disponible aujourd'hui [25].

Le dépistage salivaire est possible (plusieurs tests unitaires immunochimiques, de seuils de positivité variables, sont disponibles sur le marché), mais en raison de nombreuses limitations, l'usage du dépistage salivaire est limité au « dépistage de masse », et les résultats sont délicats à utiliser dans un contexte médico-légal : le THC qui est décelé dans la salive correspond à celui qui est séquestré au niveau buccal (dENTAIRE...) lorsque l'utilisateur consomme du chanvre indien par voie inhalée. La concentration du THC dans la salive décroît rapidement, au point d'être inférieure à 10 µg/L environ 2 heures après avoir fumé. Ces concentrations de THC dans la salive ne sont que temporellement corrélées aux concentrations sanguines, et une variabilité trop importante ne permet pas de prédire une concentration sanguine à partir d'une concentration salivaire [26-29].

Du THC peut se retrouver être présent dans la salive à des concentrations significatives la suite d'une exposition passive [30, 31]. Le THC, et le THC-COOH passent du sang vers la salive, mais à des concentrations très faibles : généralement inférieures à 0,5 µg/L en ce qui concerne le THC-COOH [32, 33]. Chez des consommateurs réguliers, le THC-COOH peut

perdurer dans la salive plus de 48 heures, mais à des concentrations généralement inférieures à 0,1 µg/L [31, 34].

SUIVI DE SEVRAGE

L'évaluation d'un sevrage cannabis demeure problématique et « débattue ». Comme évoqué précédemment, lors d'un sevrage, l'organisme du consommateur va se « détoxifier ». Son organisme va donc éliminer des cannabinoïdes et métabolites, à des concentrations « relativement faibles, mais significatives ».

Le THC et ses métabolites peuvent demeurer présents dans le sang plus de 7 jours après un sevrage [16, 35-37]. Dans les urines, les concentrations de THC-COOH demeurent importantes, et suffisante pour positiver les tests immunochimiques de dépistage, pendant plusieurs semaines [38-41]. Du THC et du 11OH-THC semblent pouvoir être décelés également pendant plusieurs jours, jusqu'à 24 jours [40]. Et comme indiqué précédemment, dans les cheveux, il semblerait qu'un relargage de THC puisse être observé [23].

Il existe très peu de publications traitant du sujet de ce suivi, et donc de la possibilité de la détection d'une nouvelle consommation.

Certains auteurs suggèrent une nouvelle consommation lorsque les concentrations urinaires de THC-COOH sont supérieures à 20 ou 50 µg/L [42-44].

Une étude assez ancienne propose d'utiliser le moyen suivant : mesure urinaire du THC-COOH par immunochimie (EMIT), rapport des concentrations urinaires de THC-COOH à la créatinine urinaire, ratio de ces rapports, d'une urine par rapport à la suivante (délai > 24 h).

Un ratio supérieur à 1,5 « serait » alors signe d'une nouvelle consommation (0,1 % de faux positifs et 24 % de faux négatifs) [45].

Une série d'études de la NIDA propose des « outils » similaires, mais en tenant compte des délais séparant les 2 recueils d'urine [46, 47].

Une étude plus récente de la même équipe [48] propose la même approche, mais avec une modélisation : modèle mono-exponentiel avec 2 paramètres (rapport de la concentration urinaire en THC-COOH à la créatinine urinaire de la première urine ; délais entre les 2 prélèvements urinaires) basé sur l'algorithme de Marquardt-Levenberg : mesure urinaire des concentrations (formes non conjuguées + conjuguées) de THC-COOH par CG-SM (48 sujets – 2 377 urines pour la modélisation / 68 sujets – 1 100 urines pour la validation du modèle / LOQ THC-COOH de 2,5 µg/L) sur 30 jours, apport des concentrations urinaires de THC-COOH à la créatinine urinaire. Leur modèle permet de fixer un ratio au-delà duquel une

nouvelle consommation est suggérée. Toutefois, ils proposent des « règles » additionnelles d'utilisation afin de limiter les faux positifs...

Autrement dit, à ce jour, aucune méthode basée sur des analyses urinaires ne présentent des arguments convaincants pour utilisation en pratique médico-légale.

L'utilisation d'analyse capillaire (en particulier le dosage capillaire du THC-COOH) constitue une approche alternative intéressante dans le suivi de sevrage. En cas de sevrage, les cannabinoïdes et leurs métabolites doivent logiquement devenir indétectables dans les cheveux. C'est là, d'ailleurs, une application des analyses capillaires dans le cadre de la procédure de restitution du permis de conduire [49].

CONCLUSION

Le cannabis est aujourd'hui un produit de grande consommation. Dans un contexte médico-légal, le toxicologue se trouve confronté à des demandes croissantes concernant le dépistage et le suivi du sevrage des consommateurs. Les outils analytiques à même de répondre à ces questions existent, mais l'interprétation des résultats est souvent délicate. ■

RÉFÉRENCES

- [1] OFDT, Les niveaux d'usage des drogues en France en 2014. *OFDT Tendances* 2015; 99, 8p.
- [2] Laqueille X, Launay C, Kanit M. Les troubles psychiatriques et somatiques induits par le cannabis. *Ann Pharm Fr* 2008;66(4):245-254.
- [3] Pélissier F, Claudet I, Pélissier-Alicot AL, et al. Parental cannabis abuse and accidental intoxications in children: prevention by detecting neglectful situations and at-risk families. *Pediatr Emerg Care* 2014;30(12):862-6.
- [4] Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet* 2003;42(4):327-360.
- [5] Goullé JP, Saussereau E, Lacroix C. Pharmacocinétique du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC). *Ann Pharm F* 2008;66(4):232-244.
- [6] Huestis MA. Pharmacokinetics and metabolism of the plant cannabinoids, delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol. *Handb Exp Pharmacol* 2005(168):657-690.
- [7] Harvey DJ, Brown NK. Comparative in vitro metabolism of the cannabinoids. *Pharmacol Biochem Behav* 1991;40(3):533-540.
- [8] Lemberger L, Crabtree RE, Rowe HM. 11-hydroxy-9-tetrahydrocannabinol: pharmacology, disposition, and metabolism of a major metabolite of marijuana in man. *Science* 1972;177(4043):62-64.
- [9] Bornheim LM, Lasker JM, Raucy JL. Human hepatic microsomal metabolism of delta 1-tetrahydrocannabinol. *Drug Metab Dispos* 1992;20(2):241-246.
- [10] Watanabe K, Yamaori S, Funahashi T, et al. Cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of tetrahydrocannabinols and cannabinol by human hepatic microsomes. *Life Sciences* 2007;80:1415-1419.
- [11] Watanabe K, Matsunaga T, Kimura T, et al. Major cytochrome P450 enzymes responsible for microsomal aldehyde oxygenation of 11-oxo-Delta8-tetrahydrocannabinol and 9-anthraldehyde in human liver. *Drug Metab Pharmacokinet* 2002;17(6):516-52.
- [12] Mazur A, Lichti CF, Prather PL, et al. Characterization of human hepatic and extrahepatic UDP-glucuronosyltransferase enzymes involved in the metabolism of classic cannabinoids. *Drug Metab Dispos* 2009;37(7):1496-1504.
- [13] Stout SM, Cimino NM. Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. *Drug Metab Rev* 2014;46(1):86-95.
- [14] Wall ME, Sadler BM, Brine D, et al. Metabolism, disposition, and kinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol in men and women. *Clin Pharmacol. Ther* 1983;34(3):352-363.
- [15] Boskovic R, Klein J, Woodland C, et al. The role of the placenta in variability of fetal exposure to cocaine and cannabinoids: a twin study. *Can J Physiol Pharmacol* 2001;79(11):942-5.
- [16] Karschner EL, Schwilke EW, Lowe RH, et al. Implications of Plasma Δ^9 -Tetrahydrocannabinol, 11-Hydroxy-THC, and 11-nor-9-Carboxy-THC Concentrations in Chronic Cannabis Smokers. *J Anal Toxicol* 2009;33(8):469-77.
- [17] Ellis GM, Mann MA, Judson BA et al. Excretion patterns of cannabinoid metabolites after last use in a group of chronic users. *Clin. Pharmacol. Ther* 1985;38(5):572-78.
- [18] Cone EJ, Johnson RE, Darwin WD, et al. Passive inhalation of marijuana smoke : urinalysis and room air levels of delta-9- tetrahydrocannabinol. *J Anal Toxicol* 1987;11:89-96.
- [19] Boucher A, Vilette P, Crassard N, et al. Urinary toxicological screening: analytical interference between niflumic acid and cannabis. *Arch Pediatr* 2009;16(11):1457-60.
- [20] Consensus de la SFTA de décembre 2004. *Ann Toxicol Anal* 2004;16:229.
- [21] SoHT recommendation for hair testing in forensic cases. *Forensic Sci Int.* 2004;145:83.
- [22] Jurado C. Interpretation of results in hair analysis. Annual Meeting of the Society of Hair Testing, Cardiff, UK, Mai 2007.
- [23] Pragst F, Balikova MA., State of the art in hair analysis for detection of drug and alcohol abuse. *Clinica chimica Acta* 2006;370:17-79.
- [24] Uhl M, Sachs H. Cannabinoids in hair: strategy to

- prove marijuana/hashish consumption. *Forensic Sci Int* 2004;145(2-3):143-7.
- [25] Dulaurent S, Gaulier JM, Imbert L, *et al.* Simultaneous determination of Δ^9 -tetrahydrocannabinol, canabidiol, cannabinol and 11-nor- Δ^9 -tetrahydrocannabinol-9-carboxylic acid in hair using liquid chromatography – tandem mass spectrometry. *Forensic Sci Int* 2014;236:151-156.
- [26] Perez-Reyes M, Di Guiseppi S, Davis KH, *et al.* Comparison of effects of marijuana cigarettes of three different potencies. *Clin Pharmacol Ther* 1982;31: 617-24.
- [27] Huestis MA, Cone EJ. Relationship of delta 9-tetrahydrocannabinol concentrations in oral fluid and plasma after controlled administration of smoked cannabis. *J Anal Toxicol* 2004;28:394-9.
- [28] Kauert GF, Ramaekers JG, Schneider E, *et al.* Pharmacokinetic properties of delta9-tetrahydrocannabinol in serum and oral fluid. *J Anal Toxicol* 2007; 31:288-93.
- [29] Cone EJ, Huestis MA. Interpretation of oral fluid tests for drugs of abuse. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1098:51-103.
- [30] Niedbala RS, Kardos KW, Fritch DE, *et al.* Passive cannabis smoke exposure and oral fluid testing. II. Two studies of extreme cannabis smoke exposure in a motor vehicle. *J Anal Toxicol* 2005;29(7):607-15.
- [31] Milman G, Barnes AJ, Schwoppe DM, *et al.* Cannabinoids and metabolites in expectorated oral fluid after 8 days of controlled around-the-clock oral THC administration. *Anal Bioanal Chem* 2011;401 (2):599-607.
- [32] Moore C, Coulter C, Rana S, *et al.* Analytical procedure for the determination of the marijuana metabolite 11-nor-delta9-tetrahydrocannabinol-9-carboxylic acid in oral fluid specimens. *J Anal Toxicol* 2006;30: 409-12.
- [33] Day D, Kuntz DJ, Feldman M, Presley L. Detection of THCA in oral fluid by GC-MS-MS. *J Anal Toxicol* 2006;30:645-50.
- [34] Desrosiers NA, Lee D, Schwoppe DM, Milman G, *et al.* On-site test for cannabinoids in oral fluid. *Clin Chem* 2012;58(10):1418-25.
- [35] Karschner EL, Schwilke EW, Lowe RH, *et al.* Do Delta9-tetrahydrocannabinol concentrations indicate recent use in chronic cannabis users? *Addiction* 2009; 104(12):2041-8.
- [36] Karschner EL, Schwilke EW, Lowe RH, *et al.* Implications of Plasma Δ^9 -Tetrahydrocannabinol, 11-Hydroxy-THC, and 11-nor-9-Carboxy-THC Concentrations in Chronic Cannabis Smokers. *J Anal Toxicol* 2009;33:469-77.
- [37] Mura P, Brunet B, Lebrun A, *et al.* Hyperémèse canabique et élimination prolongée du THC : nos connaissances remises en question ! Communication au Congrès Annuel de la SFTA, Juin 2013, St Malo, France.
- [38] Smith-Kielland A, Skuterud B, Mørland J. Urinary Excretion of 11-nor-9-carboxy-delta-9- tetrahydrocannabinol and cannabinoids in frequent and infrequent drug users. *J Anal Toxicol* 1999;23:323-32.
- [39] Goodwin RS, Darwin WD, Chiang CN, *et al.* Urinary Elimination of 11-Nor-9-Carboxy- 9- tetrahydrocannabinol in Cannabis Users During Continuously Monitored Abstinence. *J Anal Toxicol*. 2008;32:562-6.
- [40] Lowe R, Abraham T, Darwin W, *et al.* Extended Urinary delta 9 Tetrahydrocannabinol Excretion in Chronic Cannabis Users Precludes Use as a Biomarker of New Drug Exposure. *Drug Alcohol Depend*. 2009;105:24-32.
- [41] Huestis MA, Cone EJ. Urinary excretion half-life of 11-nor-9-carboxy-delta-9-tetrahydrocannabinol in humans. *Ther Drug Monit* 1998;20:570-576.
- [42] Fraser AD, Worth D. Monitoring urinary excretion of cannabinoids by fluorescence-polarization immunoassay: a cannabinoid-to-creatinine ratio study. *Ther Drug Monit* 2002;24:746-750.
- [43] Fraser AD, Worth D. Urinary excretion profiles of 11-nor-9-carboxy-delta-9-tetrahydrocannabinol: a delta-9-THC-COOH to creatinine ratio study #2. *Forensic Sci Int* 2003;133:26-31.
- [44] Fraser AD, Worth D. Urinary excretion profiles of 11-nor-9-carboxy-Delta9-tetrahydrocannabinol. Study III. A Delta9-THC-COOH to creatinine ratio study. *Forensic Sci Int* 2003;137:196-202.
- [45] Manno JE, Ferslew KE, Manno, BR. Urine excretion patterns of cannabinoids and the clinical application of the EMIT-d.a.u. cannabinoid urine assay for substance abuse treatment. In: Dewey, WL.; Willette, RE., editors. *The Cannabinoids: Chemical, Pharmacologic, and Therapeutic Aspects*. Orlando: Harcourt Brace Jonanovich; 1984. p. 281-90.
- [46] Huestis MA, Cone EJ. Differentiating new marijuana use from residual drug excretion in occasional marijuana users. *J Anal Toxicol* 1998;33:445-454.
- [47] Smith ML, Barnes AJ, Huestis MA. Identifying New Cannabis Use with Urine Creatinine-Normalized THCCOOH Concentrations and Time Intervals Between Specimen Collections. *J Anal Toxicol* 2009; 33:185-189.
- [48] Schwilke EW, Gullberg RG, Darwin WD, *et al.* Differentiating new cannabis use from residual urinary cannabinoid excretion in chronic, daily cannabis users. *Addiction* 2011;106(3):499-506.
- [49] Dulaurent S, Gaulier JM, Imbert L, *et al.* Intérêt de l'acquisition MS3 apportée par la technologie QTRAP : dosage simultané du Δ^9 -THC, du CBN, du CBD et du Δ^9 -THC-COOH dans les cheveux par CL-SM/SM. Présentation au 21^e Congrès de la Société Française de Toxicologie Analytique, St Malo, France, Juin 2013.