# Étude clinico-biologique des intoxications accidentelles au cannabis chez l'enfant

Hilel Mehamha

▶ **To cite this version:**

Hilel Mehamha. Étude clinico-biologique des intoxications accidentelles au cannabis chez l'enfant. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02958846

**HAL Id: dumas-02958846**

**https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02958846**

Submitted on 6 Oct 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# THÈSE D'EXERCICE / DOCTEUR JUNIOR

Phase d'Approfondissement du DES de Biologie Médicale

Soutenue le 1er Octobre 2020

Par Mme MEHAMHA Hilel
Né(e) le 2 Mai 1993
À Saint-Priest

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 12 avril 2017
portant organisation du troisième cycle des études de Médecine et de Pharmacie

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

**TITRE :**

**ETUDE CLINICO-BIOLOGIQUE DES INTOXICATIONS ACCIDENTELLES AU CANNABIS CHEZ L'ENFANT**

----oOo----

**JURY :**

| | |
|---|---|
| Président : | Monsieur le Professeur Bruno LACARELLE |
| Membres : | Madame le Docteur Caroline SOLAS |
| | Monsieur le Docteur Nicolas FABRESSE |
| | Madame la Professeur Anne-Laure PELISSIER |
| | Madame le Docteur Nadège NEANT |

Faculté de Pharmacie
Aix•Marseille Université

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

**ADMINISTRATION :**

| | |
|---|---|
| *Doyen :* | Mme Françoise DIGNAT-GEORGE |
| *Vice-Doyens :* | M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT |
| *Chargés de Mission :* | Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI |
| *Conseiller du Doyen :* | M. Patrice VANELLE |
| *Doyens honoraires :* | M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE |
| *Professeurs émérites :* | M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL |
| *Professeurs honoraires :* | M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI |
| *Chef des Services Administratifs :* | Mme Florence GAUREL |
| *Chef de Cabinet :* | Mme Aurélie BELENGUER |
| *Responsable de la Scolarité :* | Mme Nathalie BESNARD |

## DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

### PROFESSEURS

| | |
|---|---|
| BIOPHYSIQUE | M. Vincent PEYROT<br>M. Hervé KOVACIC |
| GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE | M. Christophe DUBOIS |
| PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE | M. Philippe PICCERELLE |

## MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|---|---|
| BIOPHYSIQUE | M. Robert GILLI<br>Mme Odile RIMET-GASPARINI<br>Mme Pascale BARBIER<br>M. François DEVRED<br>Mme Manon CARRE<br>M. Gilles BREUZARD<br>Mme Alessandra PAGANO |
| GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE | M. Eric SEREE-PACHA<br>Mme Véronique REY-BOURGAREL |
| PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE | M. Pascal PRINDERRE<br>M. Emmanuel CAUTURE<br>Mme Véronique ANDRIEU<br>Mme Marie-Pierre SAVELLI |
| NUTRITION ET DIETETIQUE | M. Léopold TCHIAKPE |

## A.H.U.

| | |
|---|---|
| THERAPIE CELLULAIRE | M. Jérémy MAGALON |

## ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

| | |
|---|---|
| ANGLAIS | Mme Angélique GOODWIN |

## DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

## PROFESSEURS

| | |
|---|---|
| BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE | M. Philippe CHARPIOT |
| BIOLOGIE CELLULAIRE | M. Jean-Paul BORG |
| HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE | Mme Françoise DIGNAT-GEORGE<br>Mme Laurence CAMOIN-JAU<br>Mme Florence SABATIER-MALATERRE<br>Mme Nathalie BARDIN |
| MICROBIOLOGIE | M. Jean-Marc ROLAIN<br>M. Philippe COLSON |
| PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE | Mme Nadine AZAS-KREDER |

## MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|---|---|
| BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE | Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI<br>M. Thierry AUGIER<br>M. Edouard LAMY<br>Mme Alexandrine BERTAUD<br>Mme Claire CERINI<br>Mme Edwige TELLIER<br>M. Stéphane POITEVIN |
| HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE | Mme Aurélie LEROYER<br>M. Romaric LACROIX<br>Mme Sylvie COINTE |
| MICROBIOLOGIE | Mme Michèle LAGET<br>M. Michel DE MEO<br>Mme Anne DAVIN-REGLI<br>Mme Véronique ROUX<br>M. Fadi BITTAR<br>Mme Isabelle PAGNIER<br>Mme Sophie EDOUARD<br>M. Seydina Mouhamadou DIENE |
| PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE | Mme Carole DI GIORGIO<br>M. Aurélien DUMETRE<br>Mme Magali CASANOVA<br>Mme Anita COHEN |
| BIOLOGIE CELLULAIRE | Mme Anne-Catherine LOUHMEAU |

## A.H.U.

| | |
|---|---|
| HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE | M. Maxime LOYENS |

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

| | |
|---|---|
| CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION | Mme Catherine BADENS |
| CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES | M. Philippe GALLICE |
| CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE | M. Pascal RATHELOT<br>M. Maxime CROZET |
| CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE | M. Patrice VANELLE<br>M. Thierry TERME |
| PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE | Mme Evelyne OLLIVIER |

## MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|---|---|
| BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE | Mme Anne FAVEL<br>Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT |
| CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION | Mme Catherine DEFOORT<br>M. Alain NICOLAY<br>Mme Estelle WOLFF<br>Mme Elise LOMBARD<br>Mme Camille DESGROUAS |
| CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES | M. David BERGE-LEFRANC<br>M. Pierre REBOUILLON |
| CHIMIE THERAPEUTIQUE | Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT<br>Mme Caroline DUCROS<br>M. Marc MONTANA<br>Mme Manon ROCHE |
| CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE | M. Armand GELLIS<br>M. Christophe CURTI<br>Mme Julie BROGGI<br>M. Nicolas PRIMAS<br>M. Cédric SPITZ<br>M. Sébastien REDON |
| PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE | M. Riad ELIAS<br>Mme Valérie MAHIOU-LEDDET<br>Mme Sok Siya BUN<br>Mme Béatrice BAGHDIKIAN |

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

| | |
|---|---|
| CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION | Mme Anne-Marie PENET-LOREC |
| CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES | M. Cyril PUJOL |
| DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE | M. Marc LAMBERT |
| GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC | Mme Félicia FERRERA |

## A.H.U.

| | |
|---|---|
| CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION | M. Mathieu CERINO |

## ATER

| | |
|---|---|
| CHIMIE ANALYTIQUE | M. Charles DESMARCHELIER |
| CHIMIE THERAPEUTIQUE | Mme Fanny MATHIAS |

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

## PROFESSEURS

| | |
|---|---|
| PHARMACIE CLINIQUE | Mme Diane BRAGUER<br>M. Stéphane HONORÉ |
| PHARMACODYNAMIE | M. Benjamin GUILLET |
| TOXICOLOGIE GENERALE | M. Bruno LACARELLE |
| TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT | Mme Frédérique GRIMALDI |

## MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|---|---|
| PHARMACODYNAMIE | M. Guillaume HACHE<br>Mme Ahlem BOUHLEL<br>M. Philippe GARRIGUE |
| PHYSIOLOGIE | Mme Sylviane LORTET<br>Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL |
| TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE | M. Joseph CICCOLINI<br>Mme Raphaëlle FANCIULLINO<br>Mme Florence GATTACECCA |
| TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE | M. Pierre-Henri VILLARD<br>Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU<br>Mme Marie-Anne ESTEVE |

## A.H.U.

| | |
|---|---|
| PHARMACIE CLINIQUE | M. Florian CORREARD |
| PHARMACOCINETIQUE | Mme Nadège NEANT |

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELE, Pharmacien-Praticien attaché
Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

***« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »***

## REMERCIEMENTS

**Monsieur le Professeur Bruno LACARELLE,**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité malgré votre emploi du temps chargé et de votre implication dans l'évaluation ce travail de thèse. Soyez assuré de ma profonde gratitude.

**Madame le Docteur Caroline SOLAS,**

Vous me faites l'honneur d'être directrice de cette thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité tout au long de ce travail. Je vous remercie également pour votre encadrement et pour la relecture de ce manuscrit. Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

**Monsieur le Docteur Nicolas FABRESSE,**

Merci de m'avoir encadré dès ton arrivée dans le laboratoire. Je te remercie pour ta disponibilité tout au long de cette année, pour ta réactivité et tes nombreux conseils. Ce fût un plaisir de travailler avec toi et de pouvoir apprendre de ton expérience. Mes sincères remerciements et ma profonde reconnaissance.

**Madame la Professeur Anne-Laure PELISSIER,**

Vous me faites l'honneur de faire partie de ce jury. Je vous remercie d'avoir pris le temps d'évaluer mon travail de thèse. Soyez assurée de ma profonde gratitude.

**Madame le Docteur Nadège NEANT,**

Tu me fais l'honneur de participer à ce jury malgré la distance. J'ai beaucoup appris en travaillant avec toi durant ce semestre au laboratoire de Toxicologie. Je te remercie pour ta pédagogie et ton encadrement, pour ta patience et ta bonne humeur. Merci de m'avoir proposé ce sujet de thèse sur lequel j'ai pris plaisir à travailler, de m'avoir encadrée dans mes débuts et d'avoir pris des nouvelles de l'évolution tout au long de l'année. Sois assurée de mon amitié et de ma profonde reconnaissance.

**Monsieur le Docteur Robert GILLI,**

Vous m'avez encadré et conseillé dans les débuts de ce travail de thèse. Soyez assuré de ma profonde gratitude.

**A l'équipe du Laboratoire de Pharmacocinétique-Toxicocinétique de la Timone,**

Pour votre gentillesse et votre aide dans la réalisation de ce travail, soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

**Ma famille,**

**Mes parents,** je ne vous remercierai jamais assez pour votre présence, votre soutien constant et vos encouragements. Vous m'avez donné les moyens d'arriver jusqu'ici et vous avez toujours cru en moi. Je vous dois entièrement cette réussite. Merci pour tout.

**Lina,** pour tes histoires à rallonge, pas toujours intéressantes mais qui occupent bien nos soirées, pour tes gâteaux au chocolat qui font toujours plaisir et pour ton aide dans la mise en page de ce manuscrit.

**Inès,** pour ces moments à rire ensemble quand on arrive enfin à se voir, pour avoir partagé ensemble cette visite de l'Europe en train.

**Aurélie,** merci pour ta gentillesse, ton soutien et ton écoute tout au long de ces études et depuis toujours. Merci pour cette belle famille pleine d'amour que tu as engendrée.

**Jonathan,** pour ces soirées à taper du pied ensemble avec Assya, toujours présents pour décompresser.

**Mehdi,** pour cette année où tu m'as reçu chez toi pour débuter mes études, pour ces moments brefs mais intenses quand on se voit.

**Sylvie, Camille, Elian, Océane, Eric, Laurence, Jean-mi, Roger, Célia, Kenzo, les enfants, les conjoint·e·s,** pour votre présence et votre gentillesse, vous êtes vraiment la famille du bonheur !

**Ma minette,** pour ton soutien tout au long de cet internat, pour avoir cru en moi et m'avoir remonté le moral quand je perdais confiance. Merci pour ta bonne humeur et ton sourire, merci de m'apporter tant de bonheur. Merci pour tout ce qu'on a déjà vécu ensemble et pour tout ce qui nous attend encore devant nous.

**Catherine et Yves,** merci pour vos encouragements et votre soutien tout au long de ce travail, merci pour les bons moments passés ensemble.

**Philippe, Christine et Denise,** merci pour votre gentillesse et votre générosité, j'apprécie toujours les moments passés avec vous.

**Mes amis de Lyon,**

**Solenne,** pour ce premier apéro de P2 au QG et pour tous ceux qui ont suivi. Merci d'avoir réussi à me supporter toutes ces années. Merci pour ta bonne humeur constante, pour tes succulentes pâtes à l'eau, pour ta présence et ton soutien sans faille tout au long de ces années.

**Blandine,** la fille qui n'aimait pas les histoires qui parlent de Père Noël te remercie pour toutes ces heures à parler de tout et de rien sur ton canapé ou ton balcon, à refaire le monde, à chanter des comptines, à dessiner, à danser sur les chansons Disney…

**Aude,** pour toutes ces années de révisions passées ensemble, merci pour ton soutien à chaque semestre durant mes périodes de doute. Merci pour ton aide pendant les révisions d'internat, je n'aurais pas si bien réussi sans toi. Merci aussi pour tous les bons moments qu'on a pu passer ensemble pendant ces années, à nos voyages, à ton accueil chaleureux à Garibaldi quand j'étais à la rue, à ces fous rires…

**Laura,** pour toutes ces années remplies de soirées passées ensemble, pour ces moments de vacances à Barcelone, à Cannes… toujours aussi drôles avec toi.

**Hedy,** pour ces sessions révisions à la BU jusqu'à la fermeture, pour ces soirées chez toi ou ailleurs et la place toujours disponible sur ton canapé, pour ta bonne humeur et ton peps constants.

**Guillaume,** pour toutes ces années à faire la fête ou à avoir des discussions profondes sur la vie, à chanter Pocahontas dans les rivières du Québec et à ces moments plus rares mais tout aussi intenses qu'on partage depuis mon départ.

**Maxime, Larvi, Sylvain, Marc, Manon,** pour avoir partagé avec moi ces années à la faculté de Lyon, et d'avoir chacun apporté sa touche de bonheur à ces magnifiques années.

**A mes amis de Marseille,**

**Violaine,** pour ton salon toujours ouvert, pour ces heures à regarder des séries dans notre canapé de l'internat, pour ta présence durant tout cet internat. J'aurais juste une question : Est-ce qu'il dort ?

**Camille,** pour être toujours partante pour toute activité improbable, pour ces sessions film à l'internat où on a bien rigolé.

**Arnaud,** pour ta présence durant toutes ces années d'internat, pour ces voyages, ces festoch et ces tenders qu'on aura partagés.

**Bubuche,** pour ta présence et ton soutien et surtout pour me laisser tout le temps gagner à Fifa (tu sais t'es pas obligé hein).

**Lola, Mel, Charlotte, Manu, Béné, Clem** à chacun·e pour votre gentillesse et votre soutien. Vous êtes tou·te·s et chacun·e de magnifiques rencontres marseillaises.

# LISTE DES ABREVIATIONS

**11-OH-THC** ou **THC-OH** : 11-hydroxy-tetrahydrocannabinol

**AP-HM** : Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

**BEH** : Ethylene Bridged Hybrid

**CBC** : Cannabichrome

**CBD** : Cannabidiol

**CBG** : Cannabigerol

**CBN** : Cannabinol

**CEDIA** : Clone Enzyme Donor Immune Assay

**CHU** : Centre Hospitalo-Universitaire

**CRIP** : Cellule de Recueil des Informations Préoccupantes

**CV** : Coefficient de Variation

**CYP** : Cytochrome P

**EEQ** : Evaluation Externe de la Qualité

**EIA** : Enzyme Immune Assay

**ELISA** : Enzyme Linked Immune Sorbent Assay

**EMA** : European Medicines Agency

**EMIT** : Enzyme Multiplied Immune assay Technique

**ESI** : ElectroSpray Ionization

**FPIA** : Fluorescence Polarization Immune Assay

**GC-MS** : Gas Chromatography-Mass Spectrometry

**KIMS** : Kinetic Interaction of Microparticles in Solution

**LC-MS** : Liquid Chromatography-Mass Spectrometry

**LOQ** : Limit Of Quantification

**NPDS** : National Poison Data System

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PACA** : Provence-Ales-Côte d'Azur

**PMI** : Protection Maternelle et Infantile

**RIA** : Radio Immune Assay

**SFTA** : Société Française de Toxicologie Analytique

**SPE** : Extraction en Phase Solide

**THC** : delta-9-tetrahydrocannabinol

**THC-COOH** : 11-nor-9-carboxy-Δ9-tetrahydrocannabinol

**UHPLC** : Ultra Performance Liquid Chromatography

Table des matières

1. Introduction ..... 3
a. Cannabis : botanique ..... 3
b. Composition moléculaire ..... 3
c. Type de consommation ..... 3
d. Pharmacocinétique ..... 4
i. Absorption ..... 4
ii. Distribution ..... 4
iii. Métabolisme ..... 4
iv. Elimination ..... 5
e. Toxicodynamie ..... 5
i. Pharmacodynamie ..... 5
ii. Toxicologie ..... 6
1. Effets aigus ..... 6
2. Effets chroniques ..... 7
3. Toxicité chez l'enfant ..... 7
f. Diagnostic biologique ..... 8
i. Prélèvements ..... 8
ii. Durée de positivité des tests ..... 8
iii. Méthodes de dépistage ..... 9
iv. Méthodes de confirmation ..... 10
1. Recommandations ..... 10
2. Principe de la méthode LC-MS ..... 10
g. Statut légal du cannabis ..... 11
h. Epidémiologie ..... 12
2. Matériels et méthodes ..... 14

a. Matériels ..... 14
b. Méthodes ..... 14
i. Dépistage du cannabis en immuno-analyse ..... 14
ii. Dosage des cannabinoïdes en LC-MS/MS ..... 14
1. Traitement des échantillons ..... 14
2. Méthode LC-MS/MS ..... 14
3. Validation de la méthode de dosage LC-MS/MS ..... 15
iii. Patients ..... 16
3. Résultats ..... 18
a. Résultats de la validation de la méthode de dosage LC-MS/MS ..... 18
b. Résultats de l'étude clinique ..... 19
i. Population ..... 19
ii. Résultats du dosage urinaire et sanguin des cannabinoïdes par LC-MS/MS ..... 19
iii. Clinique ..... 20
iv. Hospitalisation et sortie ..... 20
4. Discussion ..... 24
a. Validation de la méthode LC-MS/MS ..... 24
b. Population ..... 24
c. Etiologie de l'intoxication ..... 24
d. Concentrations de THC et de ses métabolites ..... 25
e. Signes cliniques de l'intoxication ..... 27
i. Signes cliniques les plus fréquents ..... 27
ii. Signes cliniques sévères ..... 27
5. Conclusion ..... 30
6. Bibliographie ..... 31

1. Introduction

a. Cannabis : botanique

Le cannabis, nom latin du chanvre (canapus), est une plante qui appartient à la famille des *Cannabinaceae* et à l'ordre des Urticales. On peut distinguer plusieurs variétés de chanvre : *Cannabis sativa* (chanvre textile), *Cannabis indica* (chanvre indien), *Cannabis ruderalis* qui sont en réalité des chimio-types différents de l'espèce *sativa* issus d'adaptations aux conditions climatiques. Historiquement, le *Cannabis sativa* était cultivé en Europe pour ses fibres utilisées pour fabriquer des tissus et cordages, et pour ses graines oléagineuses ou chènevis. C'est une grande plante, elle peut mesurer jusqu'à 2 ou 3 mètres de hauteur (parfois jusqu'à 6 mètres dans des conditions idéales), dioïque, avec feuilles alternes palmatiséquées (5 à 7 segments à la base, 3 ou 1 au sommet). Ses fleurs sont apétales ; les fleurs mâles sont réunies en panicules et les fleurs femelles en cymes compactes mêlées à des bractées et contient de nombreuses glandes à résine. Le fruit est le chènevis (akène ovoïde).[1]

b. Composition moléculaire

Le cannabis contient environ 500 constituants naturels. Il est composé de nombreux éléments dont des acides aminés, des protéines (albumine), des sucres, des terpènes, des cannabinoïdes, des flavonoïdes, des vitamines, des hydrocarbures, des alcaloïdes, des aldéhydes, des cétones, des acides gras et des pigments. Ces molécules sont présentes en quantité variable en fonction de la variété de la plante. Les cannabinoïdes, constituants caractéristiques du cannabis, se classent en dix groupes (contenant environ 75 types de cannabinoïdes). Les 5 groupes principaux sont : cannabigerol (CBG), cannabichrome (CBC), cannabidiol (CBD), delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) et cannabinol (CBN). Dans une plante on trouve 3 à 4 types de cannabinoïdes différents en concentration significative.[2] Le THC est le composant principal psychoactif du cannabis (*Cannabis sativa*).[1]

c. Type de consommation

Le cannabis peut être consommé sous forme d'herbe (marijuana) qui est un mélange de sommités fleuries et de feuilles qui sont mises sous forme de poudre après avoir été séchées. L'herbe se fume, elle peut être mélangée à du tabac ou fumée pure (pipe ou « bangh »).

Le cannabis peut aussi être consommé sous forme de résine ou haschich qui est composé de sommités florales et feuilles séchées, battues et tamisées pour obtenir une poudre compacte brune compressée ensuite sous forme de barrettes. La résine peut être fumée avec du tabac ou incorporé dans des aliments (« space cake »).

Enfin, plus rarement le cannabis est consommé sous forme d'huile après extraction de la résine, elle se consomme principalement sous forme alimentaire.[1,3]

d. Pharmacocinétique

i. Absorption

Après inhalation, 15% à 50% de la quantité fumée de THC passe dans la circulation sanguine[4]. La différence réside dans la variabilité inter- et intra-individuelle des caractéristiques de l'inhalation : nombre d'inhalation, durée et intervalle entre les bouffées, temps de rétention de la fumée et volume d'inhalation[5]. Suite à la dégradation par pyrolyse de 30% du THC, la biodisponibilité est de 23% à 27% chez les consommateurs chroniques et de 10% à 14% chez les fumeurs occasionnels[6]. Le THC est absorbé rapidement et est détectable dans le plasma quelques secondes après la première bouffée. La concentration maximale, de 50 à 400 ng/mL[1], est atteinte en 3 à 10 minutes[6].

La technique de vaporisation, utilisée pour éviter la toxicité due aux agents pyrolytiques suite à la combustion du cannabis, ne modifie pas la pharmacocinétique du THC. La biodisponibilité par voie orale, comprise entre 5% et 20%, est inférieure en raison de l'acidité gastrique et de l'effet de premier passage hépatique[4]. Il en résulte un pic de concentration plus bas et plus tardif (environ 120 minutes) que lors de l'inhalation[5].

ii. Distribution

Environ 90% du THC circule dans le plasma, le reste est contenu dans les hématies[6]. Le THC est lié de 95% à 99% aux protéines plasmatiques (notamment aux lipoprotéines pour le THC et à l'albumine pour le 11-hydroxy-tetrahydrocannabinol) et le volume de distribution est compris entre 2,5 et 3 L/kg. Le THC étant très lipophile, il se distribue dans les tissus riches en lipides et fortement vascularisés (cerveau, foie, cœur, poumons)[5].

iii. Métabolisme

Le THC est métabolisé au niveau des microsomes hépatique principalement par les enzymes microsomales du complexe CYP450 (CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4). Il est métabolisé dans une moindre mesure au niveau d'autres organes contenant ces enzymes (intestin grêle, cerveau)[5]. Le THC se métabolise en environ 100 composés différents dont les principaux sont les suivants[1,4] :

- Le 11-hydroxy-tetrahydrocannabinol (11-OH-THC) est le principal métabolite actif du THC. Il possède les mêmes actions psychoactives. Il est présent en quantités inférieures au THC lors d'une consommation par inhalation. Lors d'une consommation par voie orale, le THC est hydroxylé au niveau des microsomes intestinaux ce qui entraine une concentration en 11-OH-THC supérieure à la concentration en THC.
- Le 11-nor-9-carboxy-Δ9-tetrahydrocannabinol (THC-COOH) est un métabolite inactif, acide et hydrosoluble, obtenu par oxydation du 11-OH-THC au niveau des microsomes hépatiques.
- Le 8β-hydroxy-Δ9-tetrahydrocannabinol est un métabolite potentiellement actif mais présent à très faible concentration.
- 8β,11-dihydroxy-Δ9-tetrahydrocannabinol et 8α-hydroxy-Δ9-tetrahydrocannabinol sont des métabolites inactifs hydroxylés du 11-OH-THC et du 8β-hydroxy-Δ9-tetrahydrocannabinol respectivement.

iv. Elimination

L'élimination du THC se fait majoritairement par voie fécale (65% à 80%) sous forme de THC-COOH et 11-OH-THC et dans une moindre mesure par voie urinaire (20% à 35%) sous forme de THC-COOH (principalement conjugué à l'acide glucuronique)[7]. L'élimination est lente et variable, la demi-vie est comprise entre 44 h et 60 h.

e. Toxicodynamie

i. Pharmacodynamie

Le THC est un agoniste des récepteurs CB1 et CB2 qui appartiennent à la famille des récepteurs liés aux protéines G. Le récepteur CB1 est principalement présent au niveau du système nerveux central (cortex frontal, cortex occipital, substance noire, cervelet, hippocampe) et dans une moindre mesure au niveau du système nerveux périphérique, des

leucocytes, et d'organes (utérus, gonades, cœur, rate). Le récepteur CB2 est quant à lui peu présent dans le système nerveux central et est présent principalement au niveau des cellules de l'immunité (lymphocyte B, lymphocyte T, monocytes NK) et des organes lymphoïdes. Il existerait également des récepteurs CB3 dont le rôle n'est pas encore connu.

La liaison du THC au récepteur CB1 est associé aux effets « marijuana-like » tandis que sa liaison au récepteur CB2 est impliqué dans des mécanismes immunomodulateurs.[1,4]

ii. Toxicologie

1. Effets aigus

Les effets de la prise aiguë ont une grande variabilité intra-individuelle en fonction de la quantité et de la qualité du produit consommé, de l'ancienneté de la consommation et de la consommation d'autres produits parallèlement ; ainsi qu'une variabilité interindividuelle en fonction de la tolérance et de la personnalité de l'individu[1]. Quand le cannabis est fumé, les effets atteignent leur maximum entre 10 et 30 minutes après le début de la consommation, sont nettement diminués de 3 à 5 h après et peuvent perdurer chez certains individus jusqu'à 24 h après le début de la consommation. Dans le cas d'une ingestion de cannabis, le maximum de l'effet est retardé à plus d'une heure et les effets durent environ 5 h[4]. On distingue les effets aigus du cannabis d'une part sur le psychisme et d'autres part les effets somatiques.

Les effets cognitifs dose-dépendants sont nombreux. Ainsi on retrouve des troubles de la mémoire (mémoire immédiate), des troubles de l'attention (diminution de la vigilance, allongement du temps de réaction, sédation, somnolence, endormissement), des troubles thymiques et dissociatifs (euphorie, agressivité, anxiété, désinhibition), de l'anxiété (attaque de panique, crise d'angoisse), de la perception sensorielle (exacerbation de la perception des sons, modification de la vision, modification de la perception des distances, mydriase, diplopie, nystagmus), des psychoses cannabinoïdes (hallucination) et une modification des fonctions exécutives et motrices (équilibre postural diminué, balancement postural, tremblements)[1,4,8].

La prise aigüe de cannabis a des effets dose-dépendants somatiques et notamment sur le système cardiovasculaire, tels que la tachycardie, l'augmentation de la fréquence cardiaque, une vasodilatation systémique, et une augmentation de la pression sanguine. Des effets plus

sévères peuvent apparaître chez des individus présentant un terrain cardiovasculaire préexistant tel que l'angor, l'infarctus du myocarde, l'arrêt cardiaque et les cardiomyopathies. La prise par inhalation entraîne évidemment des effets respiratoires (inflammation des voies respiratoires, destruction des tissus pulmonaires)[8]. Les signes digestifs sont aussi fréquents, notamment lors de la prise orale, avec des vomissements, des diarrhées et des douleurs abdominales[1].

### 2. Effets chroniques

Les effets à long terme du cannabis sur les fonctions cognitives dépendent de l'âge du début de consommation, de la fréquence et de la durée de consommation. Les principaux effets sont un syndrome amotivationnel (isolement social, perte de motivation pour les activités quotidiennes), et des syndromes de désorganisation de la pensée. Même si l'augmentation du risque de schizophrénie est aujourd'hui controversée, l'usage chronique de cannabis entraine cependant l'apparition de symptômes psychotiques (hallucinations, délires, troubles de la pensée, troubles psychotiques).

Le cannabis a également une toxicité à long terme au niveau somatique. Au niveau cardiovasculaire, la consommation chronique du cannabis entraîne une bradycardie et une hypotension, contrairement aux effets aigus, probablement en lien avec la tolérance au produit. Le cannabis a aussi une toxicité respiratoire, entraînant une augmentation du risque de bronchite chronique, d'emphysème pulmonaire, d'inflammation respiratoire chronique et une détérioration des fonctions respiratoires. D'autre part le cannabis pourrait, à long terme, induire des cancers, mais cette notion est encore aujourd'hui controversée.[1,4,8]

### 3. Toxicité chez l'enfant

Dans la majorité des cas, l'intoxication involontaire chez l'enfant se fait par voie orale par ingestion de cannabis sous forme de résine. L'intoxication accidentelle concerne en France des enfants de moins de 3 ans dans 86% des cas[4,9]. Le tableau clinique de l'intoxication chez l'enfant présente des symptômes généraux à type de nausées, vomissements et vertiges, un appétit augmenté et une bouche sèche avec sensation de soif, des symptômes cardiovasculaires (augmentation dose-dépendante de la fréquence cardiaque avec élévation du débit cardiaque de plus de 30%, hypotension orthostatique et syncope), des symptômes cognitifs (modification sensorielle et de perception du temps, modification des

performances cognitives et motrices dose-dépendante, trouble de la mémoire à court terme), des symptômes neurologiques (coma, diminution des fonctions respiratoires)[4]. Les symptômes les plus fréquemment observés sont la somnolence, l'hypotonie, la mydriase, et l'agitation[9]. Dans les cas les plus graves l'intoxication peut engendrer des dépressions respiratoires, des convulsions et des comas[9].

f. Diagnostic biologique

i. Prélèvements

Le dosage des cannabinoïdes peut se faire sur différentes matrices biologiques en fonction de l'intérêt de l'analyse (suivi d'addictologie, intoxication aiguë), des techniques analytiques disponibles et du délai entre la dernière prise et le prélèvement. Le prélèvement est réalisé par un personnel soignant qui doit indiquer la date et l'heure de prélèvement. La date et l'heure de réception du prélèvement au laboratoire sont enregistrées[10]. Dans le cas des tests pratiqués dans le cadre des contrôles routiers, le prélèvement salivaire peut être réalisé par un policier ou un gendarme[11].

Les différentes matrices biologiques analysées en toxicologie sont les suivantes :

- Urines : prélèvement non invasif, réalisé dans un flacon à usage unique sans conservateur encadré par un personnel soignant. Permet de dépister une exposition aux cannabinoïdes.
- Sang : prélèvement invasif, réalisé par un personnel médical. L'analyse quantitative des cannabinoïdes naturels dans le sang permet de déterminer si un individu est sous l'emprise des effets du cannabis, et d'estimer la date de dernière prise.
- Salive : prélèvement simple et non invasif, effectué à l'aide d'un échantillon. Permet de mettre en évidence une exposition récente (<24 h).
- Cheveux : prélèvement non invasif, mèche d'une soixantaine de cheveux coupés au plus près du cuir chevelu. La durée de détection dépend de la longueur des cheveux, un cheveu ayant une vitesse de croissance moyenne de 1 cm/mois.

Les prélèvements urinaires, sanguins et salivaires doivent être conservés à -20°C et les prélèvements capillaires à température ambiante[10].

ii. Durée de positivité des tests

La durée de positivité des tests dépend de l'échantillon et du type de consommation :

- Dans les urines (à un seuil de positivité de 50 ng/mL) : positivité de 3 à 5 jours en cas d'usage occasionnel de cannabis et de 30 à 70 jours en cas d'usage régulier.
- Dans le sang : le THC est retrouvé de 2 h à 8 h et jusqu'à 1 mois après l'arrêt de la consommation en cas d'usage intensif et quotidien ; le THC-COOH est positif jusqu'à 72 h.
- Dans la salive (à un seuil de positivité de 15 ng/mL) : de 6 h à 8 h en cas d'usage occasionnel et jusqu'à 24 h voire 8 jours en cas d'usage intensif et quotidien[12].

iii. Méthodes de dépistage

Il existe 2 types de techniques de dépistage : les méthodes immuno-chromatographiques non instrumentales rapides et les techniques d'immuno-analyse automatisées multiparamétriques.

- Test immuno-chromatographique non instrumental :
    - Sur prélèvement urinaire : des tests bandelette de différents types existent. Ils donnent des résultats rapides entre 5 et 10 minutes.
    - Sur prélèvement salivaire : donne des résultats en 10 à 13 minutes. Les seuils de détection sont différents en fonction de la marque : 15 ng/mL de THC pour le test Rapid STAT® (Mavand, Dusseldorf, Allemagne)[10], 25 ng/mL de THC pour le test salivaire NacoCheck® (France)[13].
    - Sur prélèvement sanguin (sang total, plasma ou sérum) : par exemple le test Drug-Screen® (Nal Von Minden GmbH, Allemagne) avec un seuil détection de THC-COOH de 12 ng/mL[10].
- Test immuno-analyse automatisé : technique réalisée sur prélèvement urinaire en 20 minutes (adapté à l'urgence) et sensible. Le principe du test repose sur la réaction antigène-anticorps, l'antigène étant le THC-COOH. Il s'agit d'une réaction par compétition en phase homogène sans séparation des formes libres et liées : Enzyme Multiplied Immuno Assay Technique (EMIT), Clone Enzyme Donor Immuno Assay (CEDIA), Fluorescence Polarization Immuno Assay (FPIA), Kinetic Interaction of Microparticles in Solution (KIMS). D'autres méthodes existent en phase hétérogène avec étape de séparation préalable : Radio Immuno Assay (RIA), Enzyme Immuno

Assay (EIA), Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA)[14]. L'inconvénient de cette méthode est le manque de spécificité, il existe des réactions croisées avec l'acide niflumique notamment qui sont à l'origine de faux positifs[10].

Tous les dépistages positifs doivent être confirmés par une autre méthode.

iv. Méthodes de confirmation

1. Recommandations

La confirmation du dépistage sur prélèvement urinaire peut se faire par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS)[10] ou par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS)[15].

La méthode d'analyse sanguine doit suivre le consensus de la SFTA (Société Française de Toxicologie Analytique) en France[16] selon lequel l'analyse doit quantifier à la fois le THC, le THC-OH et le THC-COOH par spectrométrie de masse avec étalonnage interne deutéré, suivant une méthode validée, entièrement traçable, et suivant des évaluations externes de la qualité (EEQ).

2. Principe de la méthode LC-MS

La chromatographie en phase liquide est utilisée pour la séparation et la purification de molécules dans le but de les identifier et de les quantifier. Le composé analysé mélangé à un solvant, est introduit dans une phase mobile liquide. Au passage sous haute pression dans la colonne chromatographique, les composés vont interagir différemment avec la phase stationnaire et la phase mobile en fonction de leur affinité qui va déterminer le temps de rétention des analytes qui seront détectés en sortie de colonne. La détection de ces différents analytes correspond au chromatogramme[17].

La spectrométrie de masse consiste à identifier et quantifier des composés en fonction de leur ratio masse/charge (m/z). Une source d'ionisation va ioniser les molécules recherchées, pour les analyser et les détecter, par l'ajout d'un ion ($H^+$, $Na^+$, $K^+$, $NH_4^+$), d'un électron, ou par la soustraction d'un hydrogène à la molécule en question. Les ions ainsi formés peuvent ensuite être fragmentés pour donner des ions fils qui donnent des informations sur la structure de la molécule analysée et permettent la quantification[18].

L’association de ces deux techniques permet dans un premier temps avec la chromatographie de séparer les molécules recherchées pour ensuite les détecter et les quantifier en spectrométrie de masse[18].

g. Statut légal du cannabis

Le cannabis a été classé comme produit stupéfiant lors de la Convention de Genève de 1925[3]. La notion sanitaire en France apparait avec la loi du 24 décembre 1953 qui prévoit la possibilité de cure de désintoxication pour les usagers de stupéfiants. Elle précède la loi du 31 décembre 1970 relative aux mesures sanitaires de lutte contre la toxicomanie, et la répression du trafic et de l’usage illicite des substances vénéneuses qui interdit l’usage et le trafic des produits stupéfiants sans distinction selon le produit. Cette loi a été intégrée au Code de la santé publique, Article R5132-86, modifié par Décret n°2013-473 du 5 juin 2013 – art. 1 :

« I. - Sont interdits la production, la fabrication, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition ou l'emploi :

- Du cannabis, de sa plante et de sa résine, des produits qui en contiennent ou de ceux qui sont obtenus à partir du cannabis, de sa plante ou de sa résine ;
- Des tétrahydrocannabinols, à l'exception du delta 9-tétrahydrocannabinol, de leurs esters, éthers, sels ainsi que des sels des dérivés précités et de produits qui en contiennent.

II. - Des dérogations aux dispositions énoncées ci-dessus peuvent être accordées aux fins de recherche et de contrôle ainsi que de fabrication de dérivés autorisés par le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

La culture, l'importation, l'exportation et l'utilisation industrielle et commerciale de variétés de cannabis dépourvues de propriétés stupéfiantes ou de produits contenant de telles variétés peuvent être autorisées, sur proposition du directeur général de l'agence, par arrêté des ministres chargés de l'agriculture, des douanes, de l'industrie et de la santé.

III. - Ne sont pas interdites les opérations de fabrication, de transport, d'importation, d'exportation, de détention, d'offre, de cession, d'acquisition ou d'emploi, lorsqu'elles portent sur des spécialités pharmaceutiques contenant l'une des substances mentionnées

aux 1° et 2° du présent article et faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché délivrée en France conformément aux dispositions du chapitre Ier du titre II du présent livre ou par l'Union européenne en application du règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments. » [19]

L'usage illicite de cannabis est puni d'un an d'emprisonnement et de 3750 € d'amende selon l'Article L3421-1 du Code de la santé publique. Cet article est modifié, suivant le projet de loi de programmation pour la justice 2018-2022, dévoilé le 9 mars 2018, par la Loi n°2019-222 du 23 mars 2019 – art. 71 (V) de sorte que « Pour le délit prévu au premier alinéa du présent article, y compris en cas de récidive, l'action publique peut être éteinte, dans les conditions prévues aux articles 495-17 à 495-25 du code de procédure pénale, par le versement d'une amende forfaitaire d'un montant de 200 €. Le montant de l'amende forfaitaire minorée est de 150 € et le montant de l'amende forfaitaire majorée est de 450 €. »[20].

D'autre part, suite à la loi du 5 mars 2007, des stages de sensibilisation aux dangers de l'usage de produits stupéfiants sont prévu par l'Article 131-35-1[21] du Code pénal. Les articles 222-37, 222-39, 222-35 du Code pénal condamnent respectivement la détention, la vente et la culture de cannabis d'une amende de 7 500 000 € et d'une peine d'emprisonnement de 10 ans pour la détention et la vente de cannabis et de 20 ans de réclusion criminelle pour la culture de cannabis[22–24].

h. Epidémiologie

Malgré son statut illicite, la France est le pays à la plus forte prévalence de consommation de cannabis en Europe. En 2019, on compte 5 millions d'usagers dans l'année dont 1,5 millions d'usagers réguliers et 900 000 usagers quotidiens[25]. En 2017, 11% des adultes de 18 à 64 ans (15% pour les hommes et 7% pour les femmes) ont eu une consommation de cannabis dans l'année. Il n'y a pas eu d'évolution depuis 2014. Les usagers réguliers sont quant à eux déclarés à 3,6% de la population française.

Dans la région PACA (Provence-Alpes-Côte d'Azur), en 2017 la proportion d'adolescents ayant eu une expérimentation du cannabis au cours de leur vie est supérieure à celle du reste de la France métropolitaine (41,2% contre 39,1%). La population adulte (18-64 ans) en

région PACA a un niveau de consommation supérieur à la population du reste de la France métropolitaine sur tous les indicateurs : expérimentation (54% contre 45%), usage dans l'année (14% contre 11%), usage dans le mois (9% contre 6%), usage régulier supérieur ou égal à 10 usages dans le mois (5% contre 4%) et usage quotidien (3% contre 2%)[26].

De plus, la pureté des produits consommés augmente. En 2018, la teneur en THC moyenne de la résine de cannabis était de 26,5%, et celle de l'herbe de 11%, soit respectivement 3 fois et 40% plus élevée que quinze ans auparavant[25].

En parallèle, l'ANSM note une augmentation constante des intoxications accidentelles au cannabis pas voie orale chez les enfants en France depuis 2014[27]. En effet, de 2015 à 2017, comparativement à la période de 2010 à 2014, il y a 2,5 fois plus d'intoxications (chez des enfants de moins de 5 ans), 2 fois plus d'hospitalisations et 5 fois plus de cas graves (les admissions en réanimation sont passées de 7% à 13% de 2015 à 2017[28]).

Dans ce contexte, et devant le peu de données existantes au niveau de la ville de Marseille, l'objectif de cette étude est d'analyser, biologiquement et cliniquement, les cas d'intoxications au cannabis chez l'enfant de moins de 4 ans à Marseille.

2. Matériels et méthodes

a. Matériels

L'eau était de pureté LC-MS 18,2 mΩ/cm. Le THC, le THC-COOH et le THC-OH en ampoule de 1 mg/mL, ainsi que le THC-D3, le THC-COOH-D3 et le 11-OH-THC-D3 en ampoule de 0,1 mg/L ont été fournis par Euromedex (Souffelweyersheim, France).

b. Méthodes

i. Dépistage du cannabis en immuno-analyse

Le dépistage urinaire du cannabis a été réalisé par immuno-analyse par méthode qualitative KIMS sur COBAS 8000 (Roche, Bâle, Suisse) donnant un résultat positif au-dessus de la valeur seuil de 50 ng/mL de THC-COOH.

ii. Dosage des cannabinoïdes en LC-MS/MS

1. Traitement des échantillons

Les échantillons de sang étaient prélevés sur tube héparinate de lithium sans gel séparateur et étaient prétraités par centrifugation à +4°C pendant 15 min. 500 µL d'échantillons urinaires étaient hydrolysés par ajout de β-Glucuronidase. Les échantillons de sang et d'urine étaient ensuite extraits par extraction sur phase solide (SPE) sur des colonnes HLB Oasis (Waters, Milford, MA, Etats-Unis). La prise d'essai était de 200 µL pour le plasma et les urines.

2. Méthode LC-MS/MS

Les analyses étaient réalisées sur un système UHPLC Acquity I-Class (Waters, Milford, MA, Etats-Unis) couplé à un détecteur de type triple quadripôle de type Xevo TQS (Waters). Les composés étaient séparés sur une colonne BEH C18 (2,1 mm x 100 mm, 1,7 µm, Waters) et détectés par spectrométrie de masse. La source d'ionisation était de type électronébulisation (ESI).

La phase mobile était composée d'une solution d'acétate d'ammonium 10 mM et d'acide formique 0,1% (Phase mobile A), et de méthanol/acétonitrile (v/v) (Phase mobile B). L'analyse chromatographique était réalisée avec un débit de 0,4 mL/min et une température

de colonne à 40°C pour une température d'échantillon à 10°C. Le volume d'injection était de 5 µL. Le gradient chromatographique était le suivant :

$T_{0min}$ → 50%A / 50%B

$T_{3,0min}$ → 5%A / 95%B

$T_{3,5min}$ → 5%A / 95%B

$T_{3,6min}$ → 50%A / 50%B

$T_{6,0min}$ → 50%A / 50%B

### 3. Validation de la méthode de dosage LC-MS/MS

La méthode a été validée selon les guidelines de l'EMA 2012 avec l'étude des critères de performances communs suivants : répétabilité, fidélité intermédiaire, justesse, exactitude, étendue de mesure, effet dilution, incertitude de mesure, robustesse et stabilité des réactifs, interférences, contamination ; et des critères de performances spécifiques suivants : rendement d'extraction, détermination de la linéarité, effet matrice.

- Le rendement d'extraction a été réalisé en répétant 3 fois le dosage des 3 niveaux de contrôle qualité (échantillons sanguins) et 2 niveaux des contrôles qualité (2 ng/mL et 80 ng/mL) (échantillons urinaires) pour les 3 molécules. Le CV doit être inférieur à +/- 15%.
- L'effet matrice a été évalué en réalisant, sur 6 lots de matrices biologiques différentes, le dosage de 2 niveaux de contrôle qualité (2 ng/mL et 80 ng/mL) pour les 3 molécules. Le CV doit être inférieur à +/- 15% pour les échantillons sanguins et urinaires.
- La linéarité a été évaluée avec 7 niveaux de calibrant (0,5 ; 1,0 ; 5,0 ; 10,0 ; 25,0 ; 50,0 ; 100,0 ng/mL) sur 6 manipulations différentes pour les 3 molécules (THC, THC-OH, THC-COOH).
- La répétabilité et la fidélité intermédiaire ont été évaluées sur 3 niveaux (2 ng/mL ; 8 ng/mL ; 80 ng/mL) pour 6 valeurs de THC, THC-OH et THC-COOH dans le sang et dans les urines. Le CV doit être inférieur à +/- 15% avec une justesse comprise entre 85% et 115% (ou biais inférieur à +/- 15%).

- Les EEQ n'étant pas disponibles pendant la validation, l'exactitude n'a pas pu être réalisée. Cependant, les EEQ utilisés sont ceux de la SFTA : THC, 11-OH-THC et THC-COOH[29].
- L'effet de la dilution a été réalisé en répétant 5 fois le dosage d'un échantillon de plasma de 1 ng/mL (séparément de THC, THC-OH et THC-COOH) puis dilué au ½ et d'un échantillon de plasma de 100 ng/mL (séparément de THC, THC-OH et THC-COOH) puis dilué au 5ème. Le CV doit être inférieur à +/- 15% (ou inexactitude inférieure à +/-15%).
- La robustesse et la stabilité des réactifs ont été réalisées pour les échantillons sanguins à court terme (4h) sur 2 niveaux de contrôles de qualité (2 ng/mL et 80 ng/mL) et 3 répétitions pour chaque molécule (THC, THC-OH et THC-COOH). Pour les échantillons urinaires, la stabilité à la température à +10°C à court terme (1 semaine) a été évaluée sur les 3 niveaux de contrôle de qualité et 7 échantillons de la gamme d'étalonnage pour les 3 molécules. Le biais doit être inférieur à +/- 15% pour la stabilité à court terme des échantillons sanguins et urinaires. Pour la stabilité à la température de -80°C à long terme (6 mois) pour les échantillons sanguins, ont été utilisés 2 niveaux de contrôles de qualité (2 ng/mL et 80 ng/mL) pour les 3 molécules. Pour les échantillons urinaires la stabilité à long terme du THC-COOH a été réalisée sur 15 échantillons de patients. Le biais doit être inférieur à +/- 15% et inférieur à +/- 20% pour les échantillons sanguins et urinaires respectivement.
- La spécificité a été évaluée sur les échantillons sanguins selon le degré d'interférence des molécules suivantes : opiacés, amphétamines, benzodiazépines et cocaïne. Le signal ne doit pas être supérieur à 20% du signal de la limite de quantification.
- La contamination inter-échantillon a été évaluée sur 3 échantillons de plasmas blancs suivant un échantillon extrait (200 ng/mL). Le signal doit être inférieur à +/- 20% de la limite de quantification.

#### iii. Patients

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective réalisée au centre hospitalo-universitaire (CHU) de Marseille (Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille) sur la période allant du 1er février 2019 au 31 janvier 2020.

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Age < 4 ans,
- Dépistage urinaire positif et dosage sanguin et/ou urinaire des cannabinoïdes positif.

Les nouveau-nés exposés au cannabis *in utero* et les faux positifs (résultats positifs au dépistage en immuno-analyse et négatifs en spectrométrie de masse) ont été exclus de l'étude.

Les informations cliniques ont été relevées sur le dossier patient informatisé de l'AP-HM.

3. Résultats

a. Résultats de la validation de la méthode de dosage LC-MS/MS

Les résultats de la validation de méthode sur prélèvement sanguin et urinaire sont présentés en Annexe.

L'étude du rendement d'extraction et de l'effet matrice sur les contrôles de qualité interne (3 niveaux pour les prélèvements sanguins et 2 niveaux pour les prélèvements urinaires) pour les 3 molécules a mis en évidence un CV <15% (Annexe, Tableau 2).

L'étude de la linéarité des 7 calibrants sur prélèvement sanguin et urinaire est présentée dans le Tableau 3 de l'Annexe. Le coefficient de corrélation était supérieur à 0,99 pour toutes les gammes.

La répétabilité et la fidélité ont un CV et une justesse <15% pour tous les contrôles de qualité internes sanguins et urinaires, pour les 3 molécules (Annexe, Tableau 4). D'autre part, la répétabilité des contrôles de qualité urinaires versus sanguins donne un CV <15% (Annexe, Tableau 5). L'effet de dilution sur échantillons sanguins (Annexe, Tableau 6) a également un CV <15% pour les 2 échantillons de chaque molécule.

La robustesse des contrôles de qualité interne à court terme et à long terme donne des biais <15% au niveau sanguin et urinaire (Annexe, Tableau 7, 8, 9).

L'étendue de mesure sur échantillon sanguin a donné une limite de détection pour le THC, THC-OH et THC-COOH des valeurs de 0,17 ng/mL, 0,15 ng/mL et 0,11 ng/mL respectivement ; une limite de quantification (LOQ) de 0,5 ng/mL ; et une limite supérieure de linéarité de 100 ng/mL.

Pour les échantillons urinaires, les valeurs retrouvées sont : une limite de détection de 0,2 ng/mL pour les 3 molécules ; une limite de quantification ou limite inférieure de linéarité de 0,5 ng/mL ; et une limite supérieure de linéarité de 100 ng/mL.

La limite de quantification, validée à 0,5 ng/mL, présente un CV et une justesse inférieurs à 20% (Annexe, Tableau 10).

L'étude d'interférence sur échantillon sanguin montre une absence d'interaction spécifique (absence de signal >20% sur signal de la LOQ) avec les opiacés, les amphétamines, les

benzodiazépines, la cocaïne ; sur échantillon urinaire il n'y a pas d'interaction spécifique avec les opiacés, les amphétamines et les benzodiazépines.

La contamination inter-échantillon donne un THC, THC-OH et THC-COOH non détectables sur échantillon urinaire et sanguin.

b. Résultats de l'étude clinique

i. Population

Durant la période d'étude, 269 enfants ont été dépistés sur prélèvement urinaire. Vingt-sept prélèvements étaient au-dessus du seuil de positivité de 50 ng/mL de THC-COOH et ont été inclus dans l'étude, soit 10% des échantillons testés, avec une moyenne de 541 ng/mL (min=78 ng/mL, max=788 ng/mL, médiane=556 ng/mL).

La population étudiée (n=27), présentée dans le Tableau 1, était composée de 12 filles (44,4%) et de 15 garçons (55,6%). L'âge moyen des enfants était de 17 mois (min=10 mois, max=41 mois, médiane=14 mois) et le poids moyen était de 11 kg (min=3,2 kg, max=15 kg, médiane=11 kg, n=20). Dix enfants (37,0%) ont consulté les urgences de l'AP-HM suite à l'ingestion de haschich, 1 enfant (3,7%) suite à l'ingestion de « space cake » et 1 enfant suite à une suspicion d'inhalation. L'étiologie de l'intoxication était inconnue pour 15 enfants (55,6%).

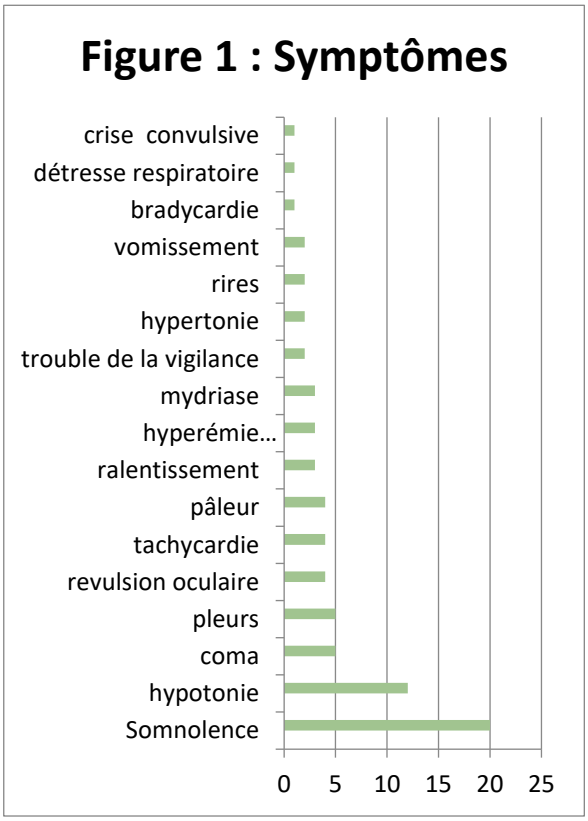
ii. Résultats du dosage urinaire et sanguin des cannabinoïdes par LC-MS/MS

Le dosage du THC-COOH par LC-MS/MS dans les urines a été réalisé pour 21 patients sur les 27 patients positifs (77,8%) (Tableau 1). La concentration moyenne était de 174 ng/mL (min=7,2 ng/mL, max=655 ng/mL, médiane=131 ng/mL). Les dosages urinaires en THC-COOH des 6 autres patients n'ont pas été réalisés en raison de la quantité insuffisante de prélèvement (n=2). Quatre patients avaient une concentration inférieure à la limite de quantification.

Le dosage du THC, THC-COOH et THC-OH sur les 23 prélèvements sanguins (85,2%) est en moyenne de 29 ng/mL (min=2,9 ng/mL, max=93,4 ng/mL, médiane=22 ng/mL), 255 ng/mL (min=29,7 ng/mL, max=914 ng/mL, médiane=207 ng/mL), et 21 ng/mL (min=2,6 ng/mL, max=65 ng/mL, médiane=18 ng/mL), respectivement.

### iii. Clinique

A l'arrivée aux urgences, les signes cliniques présentés étaient de différents types (Figure 1) : des somnolences (n=20 soit 74,1%), des hypotonies (n=12 soit 44,4%), des comas (n=5 soit 18,5%), des pleurs (n=5), des révulsions oculaires (n=4 soit 14,8%), des tachycardies (n=4), des pâleurs (n=4), des ralentissements (n=3 soit 11,1%), des hyperémies conjonctivales (n=3), des mydriases (n=3), des troubles de la vigilance (n=2 soit 7,4%), des hypertonies (n=2), des rires (n=2), des vomissements (n=2), une bradycardie (n=1 soit 3,7%), une détresse respiratoire (n=1), et une crise convulsive (n=1). Le score de Glasgow à l'arrivée était en moyenne de 11 (min=5, max=15, médiane=13 ; n=13).




### iv. Hospitalisation et sortie

Tous les patients ont été hospitalisés pour suite de leur prise en charge dans différents services de l'hôpital : le service d'hospitalisation médicale pédiatrique (n=21 ; 77,8%) dont 1 a été transféré en service de réanimation ; le service d'hospitalisation très courte durée (n=3 ; 11,1%) ; et le service d'hospitalisation neurologique pédiatrique (n=3) dont 2 ont été transférés dans le service de réanimation.

A la sortie de l'hôpital, un lien avec la PMI (Protection maternelle et infantile) a été initié ou renforcé dans 12 cas (44,4%), dont 2 cas pour lesquels une information préoccupante a été faite. Un lien avec une PMI a été proposé dans 2 cas. Un entretien social des parents à l'hôpital a été fait dans 2 cas et un entretien des parents avec un psychologue a été fait pour 1 cas. Il y a eu un cas pour lequel une aide éducative était en place avec une audience prévue pour laquelle l'assistante sociale du service a contacté le parquet. Dans 9 cas (33,3%), il n'y a pas eu de suivi social particulier à la sortie de l'hôpital.

| PATIENT | CANNABIS SANGUIN | | | CANNABIS URINAIRE | | Age (mois) | Sexe | Frequence cardiaque (bpm) | Poids (kg) | GS | Symptômes | Etiologie intoxication |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | THC (ng/mL) | THC-COOH (ng/mL) | 11 OH-THC (ng/mL) | THC-COOH (ng/mL) | IA (ng/mL) | | | | | | | |
| 1 | NR | NR | NR | 485,4 | 674 | 14 | H | 120 | 3,17 | 15 | Somnolence, pâleur, ralentissement, trouble de la vigilance | NC |
| 2 | 12,6 | 33,3 | 5,8 | 7,2 | 78 | 41 | H | 120 | 15 | 15 | Somnolence | space cake |
| 3 | 26 | 260 | 9 | 48,2 | 511 | 11 | H | 130 | 9,05 | NC | Somnolence, hypotonie, ralentissement | NC |
| 4 | 24,6 | 164 | 13,1 | 135,2 | 465 | 13 | F | 145 | 8,22 | NC | Somnolence, hyperémie conjonctivale, vomissement | haschich |
| 5 | 6,4 | 116 | 6,8 | 215,9 | 543 | 11 | F | 162 | 9,34 | 9 | Somnolence | haschich |
| 6 | 13 | 374 | 28 | 130,5 | 505 | 20 | F | 108 | 11,3 | 10 | Somnolence, hypotonie, détresse respiratoire | NC |
| 7 | 64,5 | 914 | 65 | 52,2 | 678 | 15 | F | 99 | NC | NC | Somnolence, coma, révulsion oculaire, crise convulsive | NC |
| 8 | NR | NR | NR | 353,9 | 788 | 14 | H | 171 | 12,79 | NC | Hypotonie, tachycardie | NC |
| 9 | 93,4 | 232 | 35,8 | 134,1 | 443 | 12 | F | 135 | 8,63 | 5 | Somnolence, hypotonie, coma, révulsion oculaire | NC |
| 10 | 51 | 242 | 25 | 16,7 | 729 | 16 | F | 108 | 11,48 | NC | Somnolence, hypotonie, révulsion oculaire, pâleur, hypertonie | NC |
| 11 | 5 | 71,4 | 4,2 | 15,6 | 518 | 16 | H | 163 | 11,79 | 15 | Hypotonie, tachycardie, trouble de la vigilance | NC |
| 12 | 12 | 143 | 14 | 31,9 | 769 | 10 | F | 135 | NC | NC | Hypotonie | NC |
| 13 | 41 | 211 | 18 | exclus 1,6 | 569 | 25 | H | 135 | 13,13 | 13 | Somnolence, hyperémie conjonctivale | haschich |
| 14 | 7 | 38 | 4 | 44 | 472 | 30 | F | 127 | 15 | 15 | Pâleur, ralentissement | haschich |
| 15 | 21 | 422 | 36 | 654,5 | 639 | 16 | H | 100 | NC | 6 | Hypotonie, coma, pleurs, mydriase, hypertonie, vomissement | haschich |

**Tableau 1 : Résultats biologiques et cliniques observés chez les patients**

*Légende : NR = Non réalisé ; IA = Immuno-annalyse ; NC = Non connu ; QI = Quantité insuffisante ; GS = Glasgow score*

| PATIENT | CANNABIS SANGUIN | | | CANNABIS URINAIRE | | Age (mois) | Sexe | Frequence cardiaque (bpm) | Poids (kg) | GS | Symptômes | Etiologie intoxication |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | THC (ng/mL) | THC-COOH (ng/mL) | 11 OH-THC (ng/mL) | THC-COOH (ng/mL) | IA (ng/mL) | | | | | | | |
| 16 | 48 | 364 | 29 | 201,4 | 683 | 16 | H | 194 | 12,8 | NC | Somnolence, hypotonie, pleurs, tachycardie | haschich |
| 17 | 11 | 77 | 5 | exclus 3,14 | 556 | 12 | F | 130 | 11,5 | 14 | Somnolence, pleurs, révulsion oculaire, rires | NC |
| 18 | 6 | 166 | 12 | 191,6 | 572 | 12 | F | 137 | 10,86 | NC | Hypotonie, pleurs | NC |
| 19 | 28,3 | 144 | 19 | exclus 0,95 | 400 | 12 | H | 120 | NC | NC | Somnolence, hypotonie | haschich |
| 20 | 21,5 | 508 | 30,2 | 125,2 | 672 | 14 | F | 104 | 10,28 | NC | Somnolence, pleurs | NC |
| 21 | NR | NR | NR | 71,4 | 585 | 13 | F | 140 | NC | NC | Somnolence, mydriase, rires | haschich |
| 22 | 22,4 | 207 | 17 | QI | 452 | 11 | F | 150 | NC | NC | Somnolence, hypotonie, coma | haschich |
| 23 | QI | QI | QI | QI | 452 | 12 | F | 120 | 10,6 | NC | Somnolence, hyperémie conjonctivale | inhalation |
| 24 | 87 | 712 | 45,1 | 431,1 | 666 | 19 | H | 100 | 13 | 8 | Somnolence, coma | NC |
| 25 | 14 | 152 | 23 | 27 | 468 | 33 | H | 138 | 13 | NC | Somnolence, pâleur, mydriase | NC |
| 26 | 2,9 | 28,7 | 2,6 | exclus 3,8 | 128 | 17 | F | 91 | NC | 15 | Bradycardie | NC |
| 27 | 52 | 289 | 33 | 282 | 598 | 12 | H | 180 | 10,9 | 9 | Somnolence, tachycardie | haschich |
| **Moyenne** | 29 | 255 | 21 | 174 | 541 | 17 | | 132 | 11 | 11 | | |
| **Médiane** | 22 | 207 | 18 | 131 | 556 | 14 | | 130 | 11 | 13 | | |
| **Minimum** | 2,9 | 28,7 | 2,6 | 7,2 | 78,0 | 10,2 | | 91,0 | 3,2 | 5,0 | | |
| **Maximum** | 93,4 | 914,0 | 65,0 | 654,5 | 788,0 | 40,9 | | 194,0 | 15,0 | 15,0 | | |
| **IQR-1** | 11,5 | 129,5 | 7,9 | 44,0 | 466,5 | 12,0 | | 114,0 | 10,0 | 9,0 | | |
| **IQR-3** | 44,5 | 326,5 | 29,6 | 215,9 | 669,0 | 16,3 | | 142,5 | 12,9 | 15,0 | | |
| **n** | 23 | 23 | 23 | 21 | 27 | 27 | | 27 | 20 | 13 | | |

## 4. Discussion

### a. Validation de la méthode LC-MS/MS

La méthode utilisée a été validée selon les recommandations de l'EMA 2012. Elle respecte l'ensemble des critères d'évaluation, ainsi que les recommandations du consensus de la Société Française de Toxicologie Analytique en termes de sensibilité et des composés dosés. La méthode a pu être appliquée au dosage du THC, du THC-OH et du THC-COOH dans la population étudiée.

### b. Population

Le nombre d'intoxications accidentelles au cannabis chez les enfants est en hausse en France ces dernières années[27]. Dans la littérature, quelques études décrivent des séries de cas en France[30–38], rapportant de 8 à 29 cas d'intoxications accidentelles au cannabis chez les enfants par étude (moyenne de 2,76 cas par an). Notre étude comportant 27 cas en un an souligne l'augmentation de l'incidence en France, et notamment à Marseille en comparaison avec les données du centre antipoison de 1993 à 2007 (1 à 10 cas par an)[9]. De plus, le réseau national d'addictovigilance de l'ANSM reportait de 2015 à 2017, 194 cas d'intoxication sur 33 mois (soit une moyenne de 70 cas par an)[27]. Notre étude de 27 cas, correspondant à 38,6% des cas reportés par l'ANSM sur un an, suppose donc une continuelle augmentation des cas depuis 2017. La population est superposable avec celle du centre antipoison de Marseille avec une majorité d'intoxications chez les enfants de moins de 3 ans (96,3% dans cette étude ; 86% au centre antipoison de Marseille).

### c. Etiologie de l'intoxication

L'origine de l'intoxication au cannabis était non renseignée dans la majorité des cas. La responsabilité des parents dans ces cas est probablement à l'origine du manque d'information sur les modalités des intoxications. L'étiologie des cas renseignés par la famille quant à eux sont majoritairement dus à l'ingestion de résine de cannabis et dans une moindre mesure (1 cas) à l'ingestion de « space cake ». Ces résultats vont dans le sens des études publiées à Marseille par le centre antipoison (ingestion de résine dans 80% des cas, et ingestion de « joints », de graines de cannabis, d'herbe ou de gâteaux de cannabis dans une moindre mesure)[9] ainsi qu'au niveau national en France (ingestion de résine de cannabis dans 72% des cas)[39]. De plus, des cases report de la littérature montrent des résultats

comparables (ingestion de résine de cannabis dans 43,38% des cas, ingestion de cookies au cannabis dans 15,13% des cas et ingestion de joints de cannabis dans 15,13% des cas)[40].

En parallèle, dans les pays ayant légalisé le cannabis, notamment aux Etats-Unis, l'origine de l'intoxication est majoritairement due à l'ingestion de produits alimentaires contenant du cannabis (67,6% des cas contre 4,2% des cas d'ingestion de résine de cannabis[41]).

Les formes de cannabis à l'origine des intoxications se calquent sur la consommation de cannabis des adultes. La résine de cannabis est en effet le produit à base de cannabis le plus consommé en France et encore aujourd'hui le plus souvent saisi par les forces de l'ordre (plus de 90% des saisies de cannabis dans les années 2000)[25].

Nous retrouvons un cas supposé d'intoxication au cannabis par inhalation passive. L'intoxication par voie nasale semble non négligeable selon le National Poison Data System (NPDS) aux Etats-Unis (intoxication par ingestion de cannabis dans 75% des cas et intoxication par voie nasale ou inhalation dans 14,5% des cas)[42]. L'intoxication par inhalation passive, confirmée par des dosages urinaires et/ou sanguins, a été reportée également dans 2 cas chez un enfant de 13 mois en Israël[43] et chez un enfant de 16 mois en Egypte (concentration urinaire et sanguine de THC respectivement : 230 ng/ml et 112 ng/ml)[44]. L'intoxication par inhalation est plus difficilement identifiable du fait de son caractère passif. Il serait possible cependant de diagnostiquer le caractère chronique de l'exposition passive au cannabis par analyse capillaire. Le THC capillaire supérieur à 1 ng/mg témoignerait d'une forte exposition environnementale et la présence supplémentaire de THC-COOH capillaire serait en faveur d'une forte exposition environnementale avec absorption significative de THC[45].

d. Concentrations de THC et de ses métabolites

Les concentrations de THC, de THC-OH et de THC-COOH étaient globalement comparables à celles de la littérature et sont présentées dans le Tableau 2.

| | Nombre | Age (mois) | THC sanguin (ng/mL) | THC-COOH sanguin (ng/mL) | THC-OH sanguin (ng/mL) | THC-COOH urinaire (ng/mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Etude actuelle | 27 | 10-41 | 2,9-93 | 299-140 | 2,6-65 | 7,2-650 |
| *Guidet C.* 2019[33] | 10 | 8-20 | 4,4-130 | 28-430 | 2-60 | 750-5700 |
| *Boadu A.* 2018[46] | 1 | 30 | | | | 490 |
| *Hamel-Sénécal L.* 2018[47] | 4 | 9-36 | 12-77 | 155-502 | | |
| *Feliu C.* 2017[48] | 1 | 16 | 4,1 | 170 | 7,4 | |
| *Cesbron A.* 2016[49] | 1 | 16 | 98 | 920 | 44 | 180 |
| *Evrard M.* 2016[36] | 1 | 13 | | | | 120 |
| *Molly C.* 2012[50] | 1 | 10 | 24 | 140 | 12 | 200 |
| *Carstaires S.D.* 2011[51] | 1 | 14 | | | | 3844 |
| *Marcou A.* 2004[52] | 1 | 11 | 3,2 | 64 | 5,6 | 120 |

**Tableau 2 : Comparaison des concentrations sanguines et urinaires en cannabinoïdes retrouvées chez les enfants de moins de 6 ans dans l'étude actuelle et dans la littérature**

Dans notre étude, tous les patients avec une concentration sanguine de THC supérieure à 60 ng/mL ont présenté un coma (n=3) dont 2 avec une révulsion oculaire et 1 avec une crise convulsive. Ces résultats suggèrent un lien entre la concentration sanguine de THC et la sévérité de l'intoxication. Cependant le THC présente une grande variabilité interindividuelle et intra-individuelle. Dans notre étude, 2 cas de coma présentaient des valeurs de THC sanguin inférieures à 60 ng/mL (21 ng/mL et 22,4 ng/mL). A l'inverse, dans une autre étude[33] des enfants avec des dosages de THC sanguin supérieurs à 60 ng/mL (jusqu'à 127 ng/mL) n'étaient pas dans le coma.

Le dosage des métabolites, de par leur pharmacocinétique, peut apporter des informations sur le moment et le mode de l'intoxication[7]. Premièrement, le THC-OH ayant une cinétique plus rapide que le THC-COOH, la mesure de leur concentration sanguine pourrait donner des indications sur le délai entre la prise de cannabis et le dosage. Deuxièmement, le THC-COOH urinaire permet le dépistage et le dosage pour une exposition plus ou moins ancienne ; il permet d'évaluer la quantité administrée. D'autre part, lorsqu'il s'agit d'une prise par voie orale, le THC étant métabolisé par les microsomes intestinaux (en plus des microsomes

hépatiques) en THC-OH, la concentration sanguine de THC-OH devient rapidement supérieure à la concentration sanguine de THC. Lors d'une prise par inhalation, la concentration sanguine de THC reste supérieure à celle de THC-OH. Cependant, dans notre étude, le THC sanguin est supérieur au THC-OH sanguin dans la majorité des cas d'intoxication par ingestion (8 cas sur 11). Ces résultats pourraient s'expliquer par un long délai entre l'ingestion et le dosage des cannabinoïdes, le THC-OH étant éliminé plus rapidement que le THC. En effet, il nous manque dans notre étude les données sur l'heure supposée de prise.

e. Signes cliniques de l'intoxication

i. Signes cliniques les plus fréquents

Les manifestations cliniques de l'intoxication au cannabis les plus fréquentes étaient des symptômes neurologiques (la somnolence et l'hypotonie).

Ces résultats sont comparables avec les résultats retrouvés dans la littérature : à Marseille, le centre antipoison relevait pour 52 enfants une somnolence 45 fois, une hypotonie 10 fois, une mydriase 8 fois et une agitation 8 fois[9].

Le même constat est fait aux Etats-Unis d'après les chiffres de la NPDS, avec une clinique marquée majoritairement par une somnolence ou une léthargie (29,5% de 2000 à 2013[42] ; 66% de 2013 à 2015[53]) suivi par une ataxie (5,4% de 2000 à 2013 ; 14% de 2013 à 2015), puis une mydriase et une tachycardie (10% de 2013 à 2015).

Les mêmes résultats ressortent d'une méta-analyse avec une grande majorité de cas de léthargie (81,71%) suivi par des cas d'ataxie (16,14%)[40].

Enfin, l'ANSM retrouve également des signes neurologiques principalement avec une somnolence (56%), une agitation (30%), une mydriase (27%), une hypotonie (20%), une tachycardie (10%), un coma (10%), une bradypnée (8%), une convulsion (8%)[27].

ii. Signes cliniques sévères

L'intoxication au cannabis chez les enfants est souvent sans gravité, elle se manifeste par des signes cliniques neurologiques bénins. Cependant, l'intoxication peut être potentiellement

grave et se manifester pas des symptômes tels que des comas, des crises convulsives, ou encore des dépressions respiratoires.

Il existe un nombre limité de cas dans la littérature décrivant des intoxications graves. Des cas de crise d'épilepsie chez des enfants de 22 mois[54] et 30 mois[46] sont décrits avec résolution des symptômes respectivement en 24h et 48h, ainsi que des cas de coma[36,49,51,55–57].

Dans cette étude, la proportion de coma était importante (18,5%). Ces résultats diffèrent de plusieurs études réalisées par des centres antipoison qui rapportent de faibles taux de comas (5,6% dans l'étude de Noble *et al.*[41] ; pas de cas dans l'étude de Cao *et al.*[53]). Cependant, la gravité des cas est probablement moindre lors d'appel au centre antipoison que lors de consultations aux urgences comme c'est le cas dans notre étude, ce qui pourrait expliquer les différences de résultat. Confortant cette hypothèse, les résultats de Claudet *et al.*[39] montrent que la prévalence des comas dans la population étudiée (les enfants de moins de 6 ans admis dans un service d'urgences pédiatriques) est beaucoup plus élevée que dans les autres études publiées provenant de centres antipoison[9,41,42].

D'autre part, cette même étude montre une augmentation des cas de comas sur la période 2010-2014 par rapport à la période 2004-2009 avec 16,9% de comas contre 4,35% de comas respectivement. Les cas graves ont tendance à augmenter ces dernières années, et le nombre élevé de comas dans notre étude conforte cette tendance.

Les cas sévères d'intoxication au cannabis chez les enfants sont aujourd'hui majoritairement d'évolution favorable. Cependant, la gravité de ces symptômes vient du fait qu'ils entraînent un risque létal. Dans la littérature est recensé le cas d'un nourrisson de 11 mois décédé d'une myocardite imputée à l'intoxication au cannabis[58]. Ce cas isolé couplé à l'augmentation des cas sévères, doivent alarmer sur la gravité de l'intoxication au cannabis.

La prise en charge de ce problème doit passer par la prévention en amont, et par le suivi social des familles en aval.

Suite à l'augmentation des cas en France, l'ANSM a alerté le 20 août 2018 les professionnels de santé et les usagers de cannabis via un communiqué[27]. Au plus proche des usagers, des services nationaux, comme Drogues info service, donnent des conseils (ranger le cannabis,

ne pas susciter la curiosité des enfants), ainsi que des indications sur les signes cliniques et sur la marche à suivre (appel au 15) en cas d'intoxication d'un enfant[28].

Dans notre étude, une grande partie des cas (33,3%) n'a pas été signalée ni mise en lien avec des associations ou services sociaux. D'après l'OMS, la maltraitance infantile correspond à « *toutes les formes de mauvais traitement […] de négligence ou de traitement négligent […], entraînant un préjudice réel ou potentiel pour la santé de l'enfant, sa survie, son développement ou sa dignité dans le contexte d'une relation de responsabilité, de confiance ou de pouvoir* ». De ce fait, l'intoxication accidentelle au cannabis est une forme de maltraitance par négligence et doit être signalée[59]. Le médecin, malgré le secret professionnel, est protégé par la loi du 5 novembre 2015 et peut, s'il suspecte un cas de maltraitance, contacter le CRIP (Cellule de recueil des informations préoccupantes), effectuer un signalement au Procureur de la République ou contacter une association de défense des enfants[60]. Peut-être à cause du manque d'informations concernant les démarches à suivre ou à cause du manque de temps, certains cas ne sont pas signalés et peuvent avoir de graves conséquences pour l'enfant. En outre, les informations données par le dosage du THC et de ses métabolites dans le sang, les urines ou encore les cheveux peuvent être une aide à l'orientation vers les services sociaux.

## 5. Conclusion

Notre étude permet d'ajouter une grande série de cas aux données de la littérature préexistantes en France et à Marseille en particulier. Les résultats trouvés confirment l'augmentation des cas graves d'intoxication accidentelle au cannabis chez l'enfant et suggèrent une relation entre la concentration de THC sanguin et la gravité de l'intoxication. Même si dans la plupart des cas les intoxications sont résolutives, il existe toujours un risque létal à prendre en considération.

En complément des actions préventives, il est important que le personnel médical soit sensibilisé au diagnostic de l'intoxication au cannabis chez les enfants et qu'il puisse relayer l'information aux services sociaux dans l'intérêt de la prise en charge global de l'enfant.

6. Bibliographie


1. Mura P, Brunet B, Papet Y, Hauet T. Cannabis sativa var. indica : une plante complexe aux effets pervers. *Ann Toxicol Anal*. 2004;16(1):7-17. doi:10.1051/ata/2004028

2. UFCM. Les principes actifs du cannabis. UFCM. Accessed April 16, 2020. https://ufcmed.org/medical/principes-actifs-therapeutiques-cannabis/

3. Costes J-M. *Cannabis: données essentielles*. Observatoire français des drogues et des toxicomanies; 2007.

4. Fabresse N, Becam J, Carrara L, et al. Cannabinoïdes et thérapeutique. *Toxicol Anal Clin*. 2019;31(3):153-172. doi:10.1016/j.toxac.2019.06.002

5. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(11):2477-2482. doi:10.1111/bcp.13710

6. Sharma P, Murthy P, Bharath MMS. Chemistry, Metabolism, and Toxicology of Cannabis: Clinical Implications. *Iran J Psychiatry*. 2012;7(4):149-156.

7. Goullé J-P, Guerbet M. Les grands traits de la pharmacocinétique du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) ; les nouveaux cannabinoïdes de synthèse ; le cannabis et la sécurité routière. *Bull Académie Natl Médecine*. 2014;198(3):541-557. doi:10.1016/S0001-4079(19)31321-4

8. Sachs J, McGlade E, Yurgelun-Todd D. Safety and Toxicology of Cannabinoids. *Neurotherapeutics*. 2015;12(4):735-746. doi:10.1007/s13311-015-0380-8

9. Spadari M, Glaizal M, Tichadou L, et al. Intoxications accidentelles par cannabis chez l'enfant : expérience du centre antipoison de Marseille. *Presse Médicale*. 2009;38(11):1563-1567. doi:10.1016/j.lpm.2009.03.020

10. Marie-José Royer-Morrot, Martine Galliot-Guilley. Mésusage de substances psychoactives en milieu professionnel : Dépistage biologique - les différentes méthodes validées pour le dépistage biologique. Intérêt, limites actuelles de l'interprétation des résultats et limites économiques. *Alcoologie Addictologie*. 2013;35(4):341-354.

11. Drogues Info Service. La conduite automobile et les drogues : Le dépistage des drogues sur la route. Accessed July 8, 2020. https://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/La-conduite-automobile-et-les-drogues/Le-depistage-des-drogues-sur-la-route

12. Santé publique France. Tableau des durées de positivité. Published online February 2019. Accessed July 23, 2020. https://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Le-depistage-des-drogues/Tableau-des-durees-de-positivite

13. NarcoCheck. Test salivaire THC (cannabis). Accessed July 8, 2020. https://www.narcocheck.com/fr/tests-salivaires/test-salivaire-cannabis-thc.html

14. Labat L, Deveaux M. Immunoanalyse et toxicologie. *Ann Toxicol Anal*. 2009;21(1):1-2. doi:10.1051/ata/2009040

15. Fabritius M, Staub C, Giroud C. Analyse des cannabinoïdes par spectrométrie de masse en mode tandem. *Ann Toxicol Anal*. 2011;23(1):21-35. doi:10.105/ata/2011104

16. SFTA. *Consensus Cannabis*.; 2013.

17. Biotechnologie et Biologie et Physiopathologie humaine - Académie de Rouen. HPLC Principe et appareillage. 2010.

18. Menet M-C. Principes de la spectrométrie de masse. *Rev Francoph Lab*. 2011;2011(437):41-53. doi:10.1016/S1773-035X(11)71211-4

19. Légifrance. *Code de La Santé Publique - Article R5132-86*. Accessed April 16, 2020. https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000027516352&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20130608

20. Légifrance. *Code de La Santé Publique - Article L3421-1*. Accessed April 16, 2020. https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000038369274&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20200324

21. Légifrance. *Code Pénal - Article 131-35-1*. Accessed April 16, 2020. https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000032400802&cidTexte=LEGITEXT000006070719&dateTexte=20160415

22. Légifrance. *Code Pénal - Article 222-34*. Accessed April 16, 2020. https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006417715&cidTexte=LEGITEXT000006070719&dateTexte=20020101

23. Légifrance. *Code Pénal - Article 227-18-1*. Accessed April 16, 2020. https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006418069&cidTexte=LEGITEXT000006070719&dateTexte=20070307

24. Direction de l'initiative parlementaire et des délégations. *Note sur la dépénalisation de la consommation du cannabis*. 2013.

25. Observatoire français des drogues et des toxicomanies. Drogues, Chiffres clés.June 2019.

26. Observatoire français des drogues et des toxicomanies. Addiction en région Provence-Alpes-Côte d'Azur : Consommations de substances psychoactives et offre médicosociale. July 2019.

27. ANSM. Augmentation du nombre d'intoxications au cannabis par ingestion accidentelles chez les enfants - Point d'Information. Published August 20, 2018. Accessed August 11, 2020. https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Augmentation-du-nombre-d-intoxications-au-cannabis-par-ingestion-accidentelle-chez-les-enfants-Point-d-Information

28. Drogues Info Service. Intoxications par le cannabis : attention aux jeunes enfants ! Published February 21, 2018. Accessed August 9, 2020. https://www.drogues-info-service.fr/Actualites/Intoxications-par-le-cannabis-attention-aux-jeunes-enfants

29. SFTA. *Feuille de description des Evaluations Externes de la Qualité*.; 2015:6.

30. Claudet I, Le Breton M, Bréhin C, Franchitto N. A 10-year review of cannabis exposure in children under 3-years of age: do we need a more global approach? *Eur J Pediatr*. 2017;176(4):553-556. doi:10.1007/s00431-017-2872-5

31. Le Garrec S, Dauger S, Sachs P. Cannabis poisoning in children. *Intensive Care Med*. 2014;40(9):1394-1395. doi:10.1007/s00134-014-3395-4

32. Pélissier F, Claudet I, Pélissier-Alicot A-L, Franchitto N. Parental cannabis abuse and accidental intoxications in children: prevention by detecting neglectful situations and at-risk families. *Pediatr Emerg Care*. 2014;30(12):862-866. doi:10.1097/PEC.0000000000000288

33. Guidet C, Gregoire M, Dreau AL, Vrignaud B, Deslandes G, Monteil-Ganière C. Cannabis intoxication after accidental ingestion in infants: urine and plasma concentrations of Δ-9-tetrahydrocannabinol (THC), THC-COOH and 11-OH-THC in 10 patients. *Clin Toxicol*. 2020;58(5):421-423. doi:10.1080/15563650.2019.1655569

34. Segura D. Intoxications accidentelles au cannabis chez les enfants de moins de 6 ans diagnostiquées au CHU de Grenoble de 2005 à 2015 : état des lieux, fréquence, conséquences administratives et prévention pour 20 cas. Published online October 17, 2016.

35. Hautin L. Intoxications accidentelles au cannabis chez des nourrissons en Bourgogne : un nouveau type d'accident domestique. Published online November 20, 2017.

36. Evrard M, Boltz P, Manel J. Intoxication sévère par résine de cannabis chez un enfant de moins de 2ans. *Toxicol Anal Clin*. 2016;28(3):257-258. doi:10.1016/j.toxac.2016.05.045

37. Viard T, Oilleau J-A. Il n'y a pas d'âge pour commencer ! Intoxication au cannabis chez un nourrisson de 12 mois. *Ann Fr Médecine Urgence*. 2014;4(4):261-262. doi:10.1007/s13341-014-0431-5

38. Patissier C, Akdhar M, Manin C, et al. À propos de 8 cas d'intoxication accidentelle au cannabis chez des nourrissons. *Arch Pédiatrie*. 2015;22(1):43-46. doi:10.1016/j.arcped.2014.10.008

39. Claudet I, Mouvier S, Labadie M, et al. Unintentional Cannabis Intoxication in Toddlers. *Pediatrics*. 2017;140(3). doi:10.1542/peds.2017-0017

40. Richards JR, Smith NE, Moulin AK. Unintentional Cannabis Ingestion in Children: A Systematic Review. *J Pediatr*. 2017;190:142-152. doi:10.1016/j.jpeds.2017.07.005

41. Noble MJ, Hedberg K, Hendrickson RG. Acute cannabis toxicity. *Clin Toxicol*. 2019;57(8):735-742. doi:10.1080/15563650.2018.1548708

42. Onders B, Casavant MJ, Spiller HA, Chounthirath T, Smith GA. Marijuana Exposure Among Children Younger Than Six Years in the United States. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016;55(5):428-436. doi:10.1177/0009922815589912

43. Zarfin Y, Yefet E, Abozaid S, Nasser W, Mor T, Finkelstein Y. Infant with altered consciousness after cannabis passive inhalation. *Child Abuse Negl*. 2012;36(2):81-83. doi:10.1016/j.chiabu.2011.09.011

44. Ragaband AR. Passive Cannabis Smoking Resulting in a Coma in a 16 Month Old Infant. *J Clin Case Rep*. 2012;02(17). doi:10.4172/2165-7920.1000237

45. Winckel M, Gaulier J-M. Étude CANHAIRKID : évaluation des analyses capillaires dans le diagnostic d'exposition significative des enfants au cannabis. *Toxicol Anal Clin*. 2015;27(2):130-131. doi:10.1016/j.toxac.2015.04.019

46. Boadu O, Gombolay GY, Caviness VS, Saleeby CME. Intoxication From Accidental Marijuana Ingestion in Pediatric Patients: What May Lie Ahead. *Pediatr Emerg Care*. 2018;00(00):6.

47. Hamel-Sénécal L, Cesbron A, Alvarez J-C, et al. Intoxication par ingestion accidentelle de cannabis chez les jeunes enfants : une augmentation inquiétante de cas. *Toxicol Anal Clin*. 2018;30(2):S66-S67. doi:10.1016/j.toxac.2018.04.091

48. Feliu C, Cazaubon Y, Fouley A, et al. Drowsiness and uncommon fever in a child after cannabis ingestion. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2017;75(4):462-465. doi:10.1684/abc.2017.1261

49. Cesbron A, Tokayeva L, Loilier M, Le Boisselier R, Gaulier J-M, Coquerel A. Intoxication grave au cannabis par ingestion accidentelle chez un nourrisson de 16 mois. *Toxicol Anal Clin*. 2016;28(2):129-133. doi:10.1016/j.toxac.2015.12.002

50. Molly C, Mory O, Basset T, Patural H. Intoxication aiguë par cannabis chez un nourrisson de 10 mois. *Arch Pédiatrie*. 2012;19(7):729-732. doi:10.1016/j.arcped.2012.04.018

51. Carstairs SD, Fujinaka MK, Keeney GE, Ly BT. Prolonged Coma in a Child Due to Hashish Ingestion with Quantitation of THC Metabolites in Urine. *J Emerg Med*. Published online July 2010:S0736467910004063. doi:10.1016/j.jemermed.2010.05.032

52. Marcou A, Paon J-C, Dufour D, et al. Intoxication cannabique chez un enfant de 11 mois. *2004*. 33:940-941.

53. Cao D, Srisuma S, Bronstein AC, Hoyte CO. Characterization of edible marijuana product exposures reported to United States poison centers. *Clin Toxicol*. 2016;54(9):840-846. doi:10.1080/15563650.2016.1209761

54. Silliman Cohen R, Barron CE, Goldberg A. Altered Mental Status in a Young Child: A Case of Child Neglect. *Clin Pediatr (Phila)*. 2019;58(1):123-125. doi:10.1177/0009922818805225

55. Appelboam A, Oades PJ. Coma due to cannabis toxicity in an infant. *Eur J Emerg Med Off J Eur Soc Emerg Med*. 2006;13(3):177-179. doi:10.1097/01.mej.0000194405.38206.f2

56. Amirav I, Luder A, Viner Y, Finkel M. Decriminalization of Cannabis - potential risks for children?: Cannabis induced coma in an infant. *Acta Paediatr*. 2011;100(4):618-619. doi:10.1111/j.1651-2227.2010.02081.x

57. Macnab A, Anderson E, Susak L. Ingestion of cannabis : A cause of coma in children. *Pediatr Emerg Care*. 1989;5(4).

58. Nappe T, Hoyte C. Pediatric Death Due to Myocarditis After Exposure to Cannabis. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2017;1(3):166-170. doi:10.5811/cpcem.2017.1.33240

59. Ministère des solidarités et de la santé. Qu'est-ce que la maltraitance faite aux enfants ? Published November 6, 2018. Accessed August 25, 2020. https://solidarites-sante.gouv.fr/affaires-sociales/familles-enfance/protection-de-l-enfance-10740/article/qu-est-ce-que-la-maltraitance-faite-aux-enfants

60. Ministère des solidarités et de la santé. Que faire si vous êtes témoin de la maltraitance d'un enfant ? Published November 9, 2018. Accessed August 25, 2020. https://solidarites-sante.gouv.fr/affaires-sociales/familles-enfance/protection-de-l-enfance-10740/article/que-faire-si-vous-etes-temoin-de-la-maltraitance-d-un-enfant

# ANNEXE

| | | | RENDEMENT D'EXTRACTION | | | | EFFET MATRICE | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Nombre (N) | Concentration théorique (ng/ml) | Moyenne du rendement (%) | Ecart-type du rendement (ng/ml) | CV (%) | Nombre de lots de matrice (n) | Facteur matrice de l'analyte | Facteur matrice de l'EI | Facteur matrice normalisé | CV FM normalisé (%) |
| SANG | THC | CQ niveau 1 | 3 | 2 | 82,92 | 2,84 | 3,43 | 6 | 0,79 | 0,72 | 1,09 | 1,48 |
| | | CQ niveau 2 | 3 | 8 | 53,88 | 5,4 | 10,02 | | | | | |
| | | CQ niveau 3 | 3 | 40 | 66,88 | 2,01 | 3 | 6 | 0,76 | 0,78 | 0,98 | 5,78 |
| | THC-OH | CQ niveau 1 | 3 | 2 | 119,5 | 14,27 | 11,94 | 6 | 1,1 | 1,01 | 1,09 | 4,04 |
| | | CQ niveau 2 | 3 | 8 | 93,7 | 2,78 | 2,96 | | | | | |
| | | CQ niveau 3 | 3 | 40 | 97,11 | 12,77 | 13,15 | 6 | 1,01 | 0,96 | 1,06 | 9,62 |
| | THC-COOH | CQ niveau 1 | 3 | 2 | 126,58 | 2,99 | 2,36 | 6 | 1,22 | 1,15 | 1,05 | 7,87 |
| | | CQ niveau 2 | 3 | 8 | 88,02 | 2,98 | 3,38 | | | | | |
| | | CQ niveau 3 | 3 | 40 | 89,44 | 12,36 | 13,82 | 6 | 0,97 | 0,98 | 0,99 | 7,23 |
| URINES | THC | CQ niveau 1 | 3 | 2 | 24,23 | 3,263 | 13,467 | 6 | 0,83 | 0,8 | 1,04 | 3,6 |
| | | CQ niveau 3 | 3 | 80 | 26,166 | 2,338 | 8,935 | 6 | 0,74 | 0,75 | 0,98 | 3,97 |
| | THC-OH | CQ niveau 1 | 3 | 2 | 65,057 | 6,098 | 9,37 | 6 | 0,98 | 0,97 | 1,01 | 14,67 |
| | | CQ niveau 3 | 3 | 80 | 59,069 | 6,8682 | 11,63 | 6 | 0,85 | 0,85 | 1 | 2,19 |
| | THC-COOH | CQ niveau 1 | 3 | 2 | 69,649 | 4,9603 | 7,12 | 6 | 0,83 | 0,8 | 1,04 | 3,6 |
| | | CQ niveau 3 | 3 | 80 | 72,383 | 10,4061 | 14,38 | 6 | 1,08 | 1,08 | 1 | 4,96 |

**Tableau 3 : Etude du rendement et de l'effet matrice des contrôles de qualité interne**

**Tableau 4 : Etude de la linéarité : exactitude des calibrants**

| | | Concentration théorique (ng/mL) | DETERMINATION DE LA LINEARITE SANG<br>Exactitude des calibrants (%), coefficient de corrélation, pente | | | | | | DETERMINATION DE LA LINEARITE URINES<br>Exactitude des calibrants (%), coefficient de corrélation, pente | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Série 1 | Série 2 | Série 3 | Série 4 | Série 5 | Série 6 | Série 1 | Série 2 | Série 3 | Série 4 | Série 5 | Série 6 |
| | Cal1 = LOQ | 0,5 | 16 | 8 | 16 | 4 | 18 | 10 | -7,4 | -19,6 | -19,2 | -18,4 | -0,18 | -6,6 |
| | Cal2 | 1 | 8 | 5 | 12 | 5 | 5 | 6 | 13,6 | 12 | -7 | 1,6 | 3 | 2,5 |
| | Cal3 | 5 | 1,4 | 2 | 6,8 | 14 | 10,6 | 6,6 | 5,24 | 2,62 | -10,94 | 6,42 | -12,9 | -10,92 |
| | Cal4 | 10 | 1,6 | 0,2 | 6,1 | 0,5 | 1,5 | 1,7 | | 12,62 | -3,42 | 12,61 | -4,81 | 2,88 |
| **THC** | Cal5 | 25 | 4,84 | 3,92 | 10,28 | 12,36 | 5,16 | 3,36 | 8,972 | 13,64 | -1,81 | 7,78 | 0,856 | 5,756 |
| | Cal6 | 50 | 6,84 | 0,22 | 2,24 | 1,78 | 7,88 | 0,29 | 5,556 | 0,11 | -13,82 | -12,386 | -14,178 | -5,884 |
| | Cal7 | 100 | 2,51 | 0,86 | 0,83 | 3,32 | 3,43 | 0,41 | -5,3 | -1,4 | 8,42 | 2,741 | 8,607 | 1,77 |
| | $r^2$ | | 0,9978 | 0,9997 | 0,9976 | 0,9966 | 0,9965 | 0,9995 | 0,996 | 0,9986 | 0,99 | 0,9933 | 0,9899 | 0,998 |
| | Pente | | 0,0865 | 0,0836 | 0,0803 | 0,0865 | 0,0865 | 0,0865 | 0,2053 | 0,185 | 0,1632 | 0,1951 | 0,1709 | 0,1767 |
| | Cal1 = LOQ | 0,5 | 16 | 16 | 14 | 14 | 18 | 19 | -17 | -13,6 | -14,6 | 5,4 | -19,4 | -15,8 |
| | Cal2 | 1 | 12 | 6 | 1 | 7 | 1 | 2 | 0,4 | 8,2 | -10,4 | 5,7 | -6,3 | 0,8 |
| | Cal3 | 5 | 0,8 | 0,4 | 0,16 | 10,2 | 4,2 | 3,6 | 4,1 | -1,78 | -9,8 | 3,78 | -4,88 | -7,84 |
| | Cal4 | 10 | 3,8 | 0,8 | 12,1 | 0,9 | 1,6 | 7,5 | 8,12 | -0,2 | 3,14 | -2,46 | 10,66 | 2,09 |
| **THC-OH** | Cal5 | 25 | 2,56 | 5,76 | 12,16 | 10,2 | 4,24 | 7,4 | 1,764 | 2,148 | -1,724 | 6,576 | 3,892 | 5,052 |
| | Cal6 | 50 | 6,04 | 13,68 | 5,22 | 0,6 | | 0,22 | -14,932 | -1,578 | -11,706 | -11,204 | -5,936 | -9,876 |
| | Cal7 | 100 | 2,71 | 5,42 | 0,82 | 2,01 | 7,02 | 0,78 | 6,089 | 0,347 | 6,639 | 3,931 | 1,332 | 3,928 |
| | $r^2$ | | 0,9982 | 0,9924 | 0,9961 | 0,9978 | 0,9903 | 0,9985 | 0,9911 | 0,9998 | 0,9931 | 0,9949 | 0,9978 | 0,9957 |
| | Pente | | 0,0124 | 0,0119 | 0,0115 | 0,0131 | 0,0123 | 0,0119 | 0,0639 | 0,0645 | 0,0606 | 0,0646 | 0,0631 | 0,0593 |
| | Cal1 = LOQ | 0,5 | 8 | 8 | 16 | 4 | 16 | 10 | -17 | -19,8 | -8 | -0,8 | -5,8 | -2,4 |
| | Cal2 | 1 | 5 | 10 | | 6,4 | 1,6 | 14,4 | 13,8 | 23,3 | 12,3 | 11,5 | -11,1 | 13,8 |
| | Cal3 | 5 | 0,6 | 8,2 | 10,4 | 1,2 | 4,2 | 0,8 | -9,74 | -7,98 | -12,86 | 3,36 | -7,28 | -11,92 |
| | Cal4 | 10 | 6,8 | 1,3 | 13,2 | 8,1 | 1,4 | 13,4 | 2,14 | -1,85 | 2,76 | 7,94 | -1,36 | -3,32 |
| **HC-COO** | Cal5 | 25 | | 12,4 | 3,2 | | 2,6 | 6,8 | -14,524 | 1,876 | 3,732 | 10,288 | -3,304 | 8,456 |
| | Cal6 | 50 | 9,3 | 9,8 | 0,02 | 14,3 | 9,7 | 6,8 | | -6,362 | -14,264 | 0,124 | -8,646 | -6,834 |
| | Cal7 | 100 | 3,8 | 2,1 | 1,3 | 6,3 | 5,7 | 1,7 | 3,851 | 3,395 | 6,483 | -3,7 | 2,788 | 2,105 |
| | $r^2$ | | 0,9957 | 0,9948 | 0,998 | 0,9952 | 0,9956 | 0,995 | 0,9942 | 0,9978 | 0,9911 | 0,9973 | 0,999 | 0,9969 |
| | Pente | | 0,0609 | 0,0546 | 0,0589 | 0,06 | 0,0556 | 0,0546 | 0,0736 | 0,0815 | 0,0766 | 0,0861 | 0,0753 | 0,0749 |

| | | REPETABILITE | | | | JUSTESSE (répétabilité) | | FIDELITE | | | | JUSTESSE (fidelité) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Nombre (N) | Moyenne (ng/ml) | Ecart-type (ng/ml) | CV(%) | Cible (groupe de pairs) (ng/ml) | Biais (%) / groupe de pairs | Nombre (N) | Moyenne (ng/ml) | Ecart-type (ng/ml) | CV(%) | Cible (groupe de pairs) (ng/ml) | Biais (%) / groupe de pairs |
| SANG | THC | CQ niveau 1 | 6 | 2,185 | 0,085 | 3,902 | 2 | 9,25 | 6 | 1,86 | 0,221 | 11,86 | 2 | -7 |
| | | CQ niveau 2 | 6 | 7,405 | 0,281 | 3,797 | 8 | -7,43 | 6 | 7,51 | 0,826 | 11 | 8 | -6,17 |
| | | CQ niveau 3 | 6 | 90,07 | 3,26 | 2,9 | 80 | 12,59 | 6 | 84,13 | 4,627 | 4,6 | 80 | 5,17 |
| | THC-OH | CQ niveau 1 | 6 | 2,205 | 0,0547 | 2,48 | 2 | 10,25 | 6 | 1,82 | 0,251 | 13,85 | 2 | -9,25 |
| | | CQ niveau 2 | 6 | 7,175 | 0,2808 | 3,914 | 8 | -10,31 | 6 | 8,04 | 0,625 | 7,78 | 8 | 0,5 |
| | | CQ niveau 3 | 6 | 76,27 | 6,38 | 5,43 | 80 | -4,67 | 6 | 76,35 | 6,65 | 6,22 | 80 | -4,56 |
| | THC-COOH | CQ niveau 1 | 6 | 2,065 | 0,175 | 8,497 | 2 | 3,25 | 6 | 1,92 | 0,156 | 8,14 | 2 | -4 |
| | | CQ niveau 2 | 6 | 7,208 | 0,2841 | 3,941 | 8 | -9,9 | 6 | 7,53 | 0,807 | 10,73 | 8 | -5,92 |
| | | CQ niveau 3 | 6 | 78,68 | 6,46 | 5,44 | 80 | 1,03 | 6 | 80,83 | 6,042 | 6,04 | 80 | -1,65 |
| URINES | THC | CQ niveau 1 | 6 | 2,142 | 0,053 | 2,489 | 2 | 7,083 | 6 | 1,952 | 0,192 | 9,832 | 2 | 2,425 |
| | | CQ niveau 2 | 6 | 8,968 | 0,144 | 1,607 | 8 | 12,104 | 6 | 7,985 | 0,591 | 7,396 | 8 | 0,192 |
| | | CQ niveau 3 | 6 | 86,482 | 2,615 | 2,503 | 80 | 8,102 | 6 | 80,271 | 6,449 | 8,034 | 80 | 0,338 |
| | THC-OH | CQ niveau 1 | 6 | 2,142 | 0,0959 | 4,475 | 2 | 7,108 | 6 | 2,091 | 0,129 | 6,157 | 2 | 4,525 |
| | | CQ niveau 2 | 6 | 8,325 | 0,3128 | 3,757 | 8 | 4,056 | 6 | 8,339 | 0,61 | 7,321 | 8 | 4,238 |
| | | CQ niveau 3 | 6 | 88,732 | 2,8749 | 3,24 | 80 | 10,914 | 6 | 80,236 | 6,609 | 8,236 | 80 | 0,295 |
| | THC-COOH | CQ niveau 1 | 6 | 2,027 | 0,139 | 6,865 | 2 | 1,325 | 6 | 2,044 | 0,174 | 8,502 | 2 | 2,208 |
| | | CQ niveau 2 | 6 | 8,991 | 0,2999 | 3,336 | 8 | 12,385 | 6 | 8,107 | 0,734 | 9,057 | 8 | 1,34 |
| | | CQ niveau 3 | 6 | 84,234 | 6,2205 | 7,385 | 80 | 5,293 | 6 | 82,769 | 7,354 | 8,885 | 80 | 3,461 |

**Tableau 5 : Etude de la répétabilité, de la fidélité et de leur justesse**

| | | REPETABILITE CQ URINE VS GAMME SANG | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Nombre (N) | Moyenne (ng/ml) | Ecart-type (ng/ml) | CV(%) |
| THC | CQ niveau 1 | 6 | 2,3 | 0,046 | 1,98 |
| | CQ niveau 2 | 6 | 8,94 | 0,32 | 3,58 |
| | CQ niveau 3 | 6 | 91,28 | 4,787 | 4,71 |
| THC-OH | CQ niveau 1 | 6 | 1,86 | 0,146 | 7,73 |
| | CQ niveau 2 | 6 | 7,03 | 0,301 | 4,28 |
| | CQ niveau 3 | 6 | 73,28 | 2,779 | 3,79 |
| THC-COOH | CQ niveau 1 | 6 | 1,95 | 0,134 | 6,87 |
| | CQ niveau 2 | 6 | 8,16 | 0,404 | 4,95 |
| | CQ niveau 3 | 6 | 86,06 | 10,22 | 11,87 |

**Tableau 6 : Comparaison de la répétabilité des contrôles de qualité urinaires versus la gamme sanguine**

| | | EFFET DE DILUTION SANG | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Nombre (N) | Facteur de dilution | Moyenne (ng/ml) | Ecart-type (ng/ml) | CV (%) |
| THC | Echantillon 1ng/mL | 5 | 1/2 | 1,05 | 0,041 | 3,95 |
| | Echantillon 100ng/mL | 5 | 1/5 | 103,28 | 3,72 | 3,61 |
| THC-OH | Echantillon 1ng/mL | 5 | 1/2 | 1,02 | 0,069 | 6,79 |
| | Echantillon 100ng/mL | 5 | 1/5 | 104,53 | 3,855 | 3,69 |
| THC-COOH | Echantillon 1ng/mL | 5 | 1/2 | 1,11 | 0,085 | 7,73 |
| | Echantillon 100ng/mL | 5 | 1/5 | 100,28 | 8,69 | 8,67 |

**Tableau 7 : Etude de l'effet de dilution sur échantillons sanguins**

| | | ROBUSTESSE SANG (stabilité à court terme) | | ROBUSTESSE SANG (stabilité à long terme) | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Nombre (N) | Biais (%) T0/T4h | Nombre (N) | Biais (%) T0/T6mois |
| THC | CQ niveau 1 | 3 | -12,33 | 2 | -9 |
| | CQ niveau 3 | 3 | -14,23 | 2 | 12,79 |
| THC-OH | CQ niveau 1 | 3 | -13,33 | 2 | -14,75 |
| | CQ niveau 3 | 3 | -14,23 | 2 | 2,29 |
| THC-COOH | CQ niveau 1 | 3 | -12 | 2 | -12 |
| | CQ niveau 3 | 3 | -14,24 | 2 | 13,59 |

**Tableau 8 : Etude de la robustesse des contrôles de qualité interne sanguins**

| | ROBUSTESSE URINES (stabilité à court terme) | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | THC | | | THC-OH | | | THC-COOH | | |
| | Jour 1 | Biais (%) T0/T24h | Biais (%) T0/T1semaine 4°C | Jour 1 | Biais (%) T0/24h | Biais (%) T0/T1semaine 4°C | Jour 1 | Biais (%) T0/24h | Biais (%) T0/T1semaine 4°C |
| C1 | -7,4 | -14,8 | -15 | -17 | -17,4 | -10,8 | -17 | -1 | -7,2 |
| C2 | 13,6 | -0,3 | 8,2 | 0,4 | 9,6 | 8,8 | 13,8 | 24,9 | 13 |
| C3 | 5,24 | -8,74 | 0,62 | 4,1 | -1,8 | -8,02 | -9,74 | 3,92 | -0,54 |
| C4 | 18,22 | 8,1 | 7,98 | 8,12 | 3,72 | 8,08 | 2,14 | 12,25 | 9,71 |
| C5 | 8,97 | -6,45 | -4,94 | 1,76 | 4,62 | -3,98 | -14,52 | 4,91 | 4,55 |
| C6 | 5,56 | -8,34 | -2,09 | -14,93 | -15,19 | -6,52 | -31,62 | -5,29 | -0,95 |
| C7 | -5,3 | 5,49 | 1,44 | 6,09 | 6,15 | 3,81 | 3,85 | 20,26 | -1,6 |
| CQ niveau 1 | 12,9 | -12,4 | -6,65 | 2,65 | -8,85 | -4,6 | -13,85 | -10,35 | -14,1 |
| CQ niveau 2 | 8,39 | -8,5 | 0,88 | 3,85 | -20,41 | -13,94 | -9,51 | 4,52 | -12,28 |
| CQ niveau 3 | 9,38 | -7,76 | -0,31 | 5,66 | -5,23 | 4,82 | -14,9 | -1,49 | -0,6 |

**Tableau 9 : Etude de la robustesse des calibrants et des contrôles de qualité interne urinaires à court terme**

| | ROBUSTESSE URINES (stabilité à long terme) | | |
|---|---|---|---|
| | Nombre (N) | THC-COOH Biais (%) T0/période 1 semaine après hydrolyse +4°C | Biais (%) T0/période 21 mois sans hydrolyse |
| Patient 1 | 1 | 6,86 | pas d'urine |
| Patient 2 | 1 | 11,47 | 13,16 |
| Patient3 | 1 | 9,32 | 13,07 |
| Patient 4 | 1 | 1,51 | pas d'urine |
| Patient 5 | 1 | 10,35 | 5,34 |
| Patient 6 | 1 | 14,16 | 18,66 |
| Patient 7 | 1 | 14,38 | 14,92 |
| Patient 8 | 1 | neg | neg |
| Patient 9 | 1 | 14,75 | 3,81 |
| Patient 10 | 1 | neg | pas d'urine |
| Patient 11 | 1 | -0,18 | -0,9 |
| Patient 12 | 1 | 2,98 | 49,23 |
| Patient 13 | 1 | 10,17 | 36,07 |
| Patient 14 | 1 | 2,43 | pas d'urine |
| Patient 15 | 1 | 15,73 | 45,8 |

**Tableau 10 : Etude de la robustesse des échantillons urinaires à long terme**

| | | REPETABILITE | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Moyenne (ng/ml) | Ecart-type (ng/ml) | CV (%) | Biais (%) |
| SANG | THC LOQ | 0,505 | 0,0259 | 5,13 | 1 |
| | THC-OH LOQ | 0,477 | 0,0383 | 8,03 | -4,67 |
| | THC-COOH LOQ | 0,533 | 0,0524 | 9,83 | 6,67 |
| URINES | THC LOQ | 0,568 | 0,0376 | 6,62 | 13,667 |
| | THC-OH LOQ | 0,523 | 0,0197 | 3,76 | 4,667 |
| | THC-COOH LOQ | 0,57 | 0,0341 | 5,98 | 14 |

| | | FIDELITE | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Moyenne (ng/ml) | Ecart-type (ng/ml) | CV (%) | Biais (%) |
| SANG | THC LOQ | 0,51 | 0,026 | 5,13 | -1 |
| | THC-OH LOQ | 0,477 | 0,038 | 8,03 | 1,67 |
| | THC-COOH LOQ | 0,53 | 0,52 | 9,83 | 3 |
| URINES | THC LOQ | 0,574 | 0,0306 | 5,33 | 14,867 |
| | THC-OH LOQ | 0,563 | 0,045 | 8 | 12,5 |
| | THC-COOH LOQ | 0,545 | 0,0389 | 7,14 | 8,967 |

**Tableau 11 : Etude de la répétabilité et de la fidélité de la limite de quantification (LOQ)**

# *SERMENT DE GALIEN*

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*

- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*

- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*

- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*

## RESUME

**Objectifs**: Cette étude a pour objective d'analyser biologiquement et cliniquement les cas d'intoxications accidentelles au cannabis chez les enfants qui sont en constante augmentation en France. **Matériels et méthodes**: Il s'agit d'une étude observationnelle prospective réalisée au CHU de Marseille de février 2019 à janvier 2020 chez les enfants de moins de 4 ans intoxiqués accidentellement au cannabis. Le dépistage était réalisé en immuno-analyse et le dosage de confirmation en chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse. La méthode a été validée selon les guidelines de l'EMA 2012. **Résultats et Discussion**: Vingt-sept enfants sur 269 enfants dépistés étaient positifs au cannabis (10%). La moyenne d'âge était de 17 mois (min-max : 10-41 mois). L'intoxication était consécutive à l'ingestion de haschich dans 37% des cas (étiologie inconnue: 55,6%). La concentration moyenne de THC-COOH dans les urines (n=21) était de 174 ng/mL (min-max : 7,2-655 ng/mL). Les concentrations moyennes de THC, THC-COOH et THC-OH dans le sang étaient respectivement de 29 ng/mL (min-max : 2,9-93,4 ng/mL), 255 ng/mL (min-max : 29,7-914 ng/mL) et 21 ng/mL (min-max : 2,6-65 ng/mL). Les signes cliniques principaux étaient neurologiques : somnolence (74,1%) et hypotonie (44,4%). Des cas de coma (18,5%), de détresse respiratoire (3,7%) et de crise convulsive (3,7%) ont été observés. Tous les patients ayant une concentration de THC sanguin >60 ng/mL étaient dans le coma. **Conclusion**: Notre étude confirme l'augmentation des cas graves suite à l'intoxication accidentelle au cannabis chez les enfants et suggère une relation entre la concentration de THC sanguin et la gravité des symptômes.

**Mots clés**: cannabis, enfant, intoxication, toxicologie

## ABSTRACT

**Objectives**: The aim of this study was to biologically and clinically analyze unintentional cannabis poisoning in toddlers, which are constantly increasing in France. **Methods**: It is an observational, prospective study at Marseille's academic medical center from February 2019 to January 2020 concerning children younger than 4 years old being unintentionally cannabis intoxicated. Cannabinoids were detected with an immunochemical method and cannabinoids were quantified by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. The method was validated according to EMA 2012 guidelines. **Results and Discussion**: Twenty-seven children among 269 children screened were positive (10%). Children age average was 17 months (range: 10-41 months). The cause of poisoning was resin ingestion for 37% (unknown cause: 55.6%). The average THC-COOH concentration in urine (n=21) was 174 ng/mL (range: 7.2-655 ng/mL). The average THC, THC-COOH and THC-OH concentration in blood were respectively 29 ng/mL (range: 2.9-93.4 ng/mL), 255 ng/mL (range: 29.7-914 ng/mL) and 21 ng/mL (range: 2.6-65 ng/mL). Major clinical symptoms were neurologic: drowsiness (74.1%) and hypotonia (44.4%). Severe cases of coma (18.5%), respiratory failure (3.7%) and seizure (3.7%) were observed. All children with a THC concentration >60 ng/mL were in coma. **Conclusion**: This study confirms the increase of severe cases following unintentional cannabis intoxication in children and suggests a link between THC concentration in blood and clinical severity.

**Key words**: cannabis, children, intoxication, toxicology