



Université de Strasbourg  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**

N° d'ordre: \_\_\_\_\_

**MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

—

**LES METHODES DE SYNTHÈSE DU CANNABIS SYNTHÉTIQUE ET  
LE DÉVELOPPEMENT DU MARCHÉ**

Présenté par  
TRENDEL Céline

Soutenu le 21 octobre 2024 devant le jury constitué de

Madame NIEDERHOFFER Nathalie, Président

Madame DE GIORGI Marcella, Directeur de thèse

Madame GUERIN Pauline, Monsieur, FROELICHER Leo, Monsieur, DIDIER BRUNO, Autres membres du jury

Approuvé par le Doyen et  
Par le Président de l'Université de Strasbourg

**Doyen**

Esther KELLENBERGER

**Directeurs adjoints**

Julien GODET

Béatrice HEURTAULT

Emilie SICK

**Directeur adjoint étudiant**

Léo FERREIRA MOURIAUX

**Responsable administrative**

Rachel MOUEZY

**LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT****Professeurs :**

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

**Professeurs-praticiens hospitaliers**

Julien	GODET	Biostatistiques - science des données
Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline	SQULAS-SPRAJEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

**Enseignants contractuels**

Alexandra	CHAMPERT	Pharmacie d'officine
Matthieu	FOHREB	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

**Maîtres de Conférences :**

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Fareeha	BATOOD	Biochimie
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elsa	BOMBARDA	Biophysique
Aurélia	BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHPEP	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Félicie	COTTARD	Biotechnologie pharmaceutique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludvine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Yaouba	SOUAIBOU	Pharmacognosie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélia	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENIOU	Chimio génomique

**Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers**

Julie	BRUNET	Parasitologie
Pierre	COLLAT	Production de méd. anticancéreux
Nelly	ÉTIENNE-SÉLLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique
Vincent	GIES	Immunologie
Damien	REITA	Biochimie

**Assistants hospitaliers universitaires**

Abdelmalek	BENJAMA	Production de méd. anticancéreux
Maxime	PETIT	Pharmacotechnie

# SERMENT DE GALIEN

## JE JURE,

en présence des 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 dévoiler à personne les secrets  
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu  
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,  
que je sois moi-même honoré  
et estimé de mes confrères  
et de mes patients.

## Une page de dédicaces et de remerciements

La présentation de ce modeste travail m'offre l'occasion d'exprimer ma profonde gratitude à Madame DE GIORGI qui a bien voulu diriger ce travail pendant toute la durée de ma thèse. Nonobstant, sa relecture méticuleuse tout au long de mon travail cela m'a aucun doute aidé à affiner ce travail. Je souhaite exprimer mes plus sincères remerciements au Président de ce jury, Monsieur Pabst, pour avoir accepté de présider cette soutenance et pour l'intérêt porté à mon travail. Votre disponibilité, et votre bienveillance ont été d'une grande aide tout au long de ce processus

Je tenais en premier à remercier mes parents sans qui je n'aurais jamais pu faire mes études de pharmacie.

Surtout toi Papa, je te remercie de m'avoir donné l'envie de devenir comme toi pharmacien, et vouloir me surpasser au quotidien, tu es un pharmacien exemplaire et comme dirait tes patients tu es mieux qu'un médecin et a mes yeux tu resteras la personne la plus admirable et je suis très fière de toi. A toi Maman, tu as toujours su trouver les mots justes pour me pousser à aller de l'avant, même dans les moments les plus difficiles. Ton dévouement, et ta présence m'ont permis de réaliser ce rêve, et je te suis infiniment reconnaissante. Tu as toujours été présente dans les moments difficiles et tu es la personne qui restera à mes côtés jusqu'à la fin. Tu es mon plus grand exemple et j'espère que cette thèse sera le tremplin d'un avenir à succès à l'image de l'accomplissement que toi tu as pu faire. Mes remerciements vont aussi à ma famille et mes amis qui, avec cette question récurrente, « quand est-ce que tu la soutiens cette thèse ? », bien que stressante, m'a permis de ne jamais dévier de mon but final. Je souhaiterais remercier, ainsi l'ensemble de mes amis : qui ont toujours été là pour me divertir, me faire rire et me soutenir sans eux je n'aurais pas tenu autant d'années dans les études. il me sera difficile de poster une phrase pour chacun mais sachez que vous êtes tous impliqués dans ces remerciements et que je vous porte tous dans mon cœur.

Léo, le meilleur des corses, je ne te remercierai jamais assez pour ta bienveillance et surtout tous les fous rires, que tu m'as apporté. Tu es un personnage à toi seul et je suis tellement heureuse de t'avoir en tant qu'ami proche. Mathilde, tu as été d'un grand soutien en 3<sup>ème</sup> année sans toi je n'aurais sans doute pas réussi mon année je te dédicasse surtout nos soirées Badminton ou faut dire heureusement qu'on était pas en vrai compétition. Emilien, je dois aussi beaucoup, merci pour ton aide durant ces premières années de pharmacie. Je remercie également mes autres camarades de Besançon, Alizé le rayon de soleil du sud, Clara, Lisa, Marion, Olivier, Justine, Wassila, Gregory, Alexandre, Ferdinand.

Pauline, je te remercie d'avoir passé autant de temps auprès de moi et a me coacher pour que je passe ma thèse et que mes études aboutissent, tu as été d'une grande aide durant ces années. Elodie je te remercie de m'avoir épaulé autant dans le professionnel que le personnel tu es une personne dotée d'un humour extraordinaire et je te remercie. Merci à Thomas qui est interne à Lille d'avoir été la pour moi, durant la 5<sup>ème</sup> année. Claire, je te remercie tendrement d'avoir été présente pour moi, par ton sérieux, ta bienveillance tu seras la meilleure des praticiens hospitaliers j'en suis sûr. Matthieu, je te remercie pour ces longues séances de prépa et surtout pour ton aide et ton soutien, durant ces heures de colles ou encore quand on révisait en visio a distance en 5<sup>ème</sup> année. Merci à mes copains de Paris de la promo PIMS pour votre présence, pour ces moments de partage, de rire, pour le voyage en Grèce qui restera un des plus beaux voyages de ma vie : Loubda mon binôme de choc, Wissam, Zeineb, Cyrine, Je remercie mes amis d'enfance : Julie un de mes plus grands exemple, Morgane, Joelle, Cindya merci d'avoir été à l'écoute et d'avoir su me reconforter. Natacha, mon binôme depuis le lycée je te remercie pour ton aide et ta présence, et d'avoir toujours été là. Rachel tu es une véritable amie toujours là pour me faire rire, bienveillante et présente pour m'encourager et me relever, je te remercie énormément. Je remercie aussi tous les autres : Christale, Claire, Aurélie, Marco, Quentin, Madeline, ....

Dans un monde où tout se déroule à la manière des impératifs de performance et de profit, j'assume pleinement avoir, pour la première fois dans ma vie, au travers de cette thèse, suivi la voie tracée par le philosophe Pierre Sansot, en célébrant « l'éloge de la lenteur » et son bien-fondé. Il m'a fallu du temps pour définir les contours de ma réflexion, saisir pleinement ce que j'étudiais, prendre le recul nécessaire, et structurer cette thèse... en somme, accorder à la recherche le temps qu'elle mérite.

## Table des matières

<b>I. La perturbation du système endocannabinoïde .....</b>	<b>2</b>
<b>1 Les neurotransmetteurs impliqués dans les perturbations induites par la consommation du Cannabis.....</b>	<b>2</b>
<b>2 Acide gamma Aminobutyrique (GABA) .....</b>	<b>4</b>
<b>3 Glutamate .....</b>	<b>4</b>
<b>4 Le système opioïde .....</b>	<b>7</b>
<b>II. Les cannabinoïdes .....</b>	<b>7</b>
<b>1- Le système endocannabinoïde .....</b>	<b>7</b>
<b>2- Les récepteurs CB1 et CB2 impliqués dans le système endocannabinoïde .....</b>	<b>9</b>
a) Les récepteurs CB1 .....	9
b) Les récepteurs CB2 .....	10
<b>3- Les caractéristiques structurales des récepteurs CB1 et CB2 .....</b>	<b>10</b>
<b>III. Les ligands du système endocannabinoïde .....</b>	<b>11</b>
<b>1- L'Anandamide un dérivé de l'acide arachidonique .....</b>	<b>13</b>
<b>2- Arachidonoylglycérol (2-AG) .....</b>	<b>14</b>
<b>3- Arachidonylglycerol ether .....</b>	<b>15</b>
<b>IV. Les ligands exogènes (phytocannabinoïdes, cannabinoïdes naturels et synthétique). 15</b>	
<b>1- Généralité des ligands : naturels et synthétiques .....</b>	<b>15</b>
<b>2- Les ligands naturels .....</b>	<b>16</b>
a) Le Tetrahydrocannabinol (THC).....	17
b) Le Cannabidiol (CBD) - Isomère du THC .....	17
<b>3- Les ligands par synthèse.....</b>	<b>18</b>
<b>V. Les effets pharmacologiques des agonistes sur les récepteurs cannabinoïdes.....</b>	<b>18</b>
<b>1- L'affinité des agonistes aux récepteurs cannabinoïdes .....</b>	<b>18</b>
<b>2- Description de la pharmacocinétique selon le modèle ADME.....</b>	<b>20</b>
<b>VI. L'histoire du cannabis.....</b>	<b>21</b>

1- Un usage ancestral .....	21
2- La découverte de l'identité moléculaire du cannabis .....	23
3- Une consommation en perpétuelle évolution.....	23
<b>VII. La découverte du cannabis synthétique.....</b>	<b>24</b>
1- Le pionnier du cannabis synthétique .....	24
2- Les Travaux de Mechoulam 1963/1964 .....	25
3- La Découverte de la Synthèse Chimique du CBD en Israël .....	26
4- Les méthodes de synthèse du cannabis synthétique .....	26
<b>VIII. La botanique du cannabis .....</b>	<b>27</b>
1- Classification botanique du cannabis .....	27
a) L'espèce rudéralis.....	30
2- Aspects macroscopiques.....	30
a) Le <i>Cannabis Sativa</i> .....	30
b) Le cannabis Indica .....	31
c) Les trichomes glandulaires .....	31
3- Aspect Moléculaire du CBD et du THC : Une Dissemblance Cruciale.....	31
<b>IX. Impacts du Cannabis sur les Fonctions Corporelles .....</b>	<b>32</b>
1- Action sur le système Respiratoire.....	32
2- Risques Respiratoires (toux chroniques, irritation de la muqueuse).....	32
3- Action sur le glaucome .....	33
4- Activité anti-inflammatoire .....	33
5- Activité anti-cancéreuse .....	34
6- Troubles psychiatriques .....	35
7- Action sur le système cardiovasculaire .....	35
8- Action sur l'Appareil Reproducteur .....	36
a) Action sur l'appareil reproducteur féminin.....	36
b) Une Étude Cohorte Observée à Marseille.....	36
c) Action sur l'appareil reproducteur masculine.....	37

<b>X. Développement du marché des substances psychoactives synthétiques</b> .....	<b>37</b>
1- Une nouvelle gamme de molécules de cannabis synthétique mises sur le marché .....	37
2- Les molécules de synthèse utilisées à des fins thérapeutiques .....	38
3- Le cannabis utilisé en accès compassionnel (ACC) ou en accès clinique précoce (ACP).....	39
a) Les médicaments de synthèse à forts potentiels thérapeutiques .....	39
b) Les programmes thérapeutiques observés en France .....	39
c) Le Dronabinol/Marinol ( $\Delta^9$ -THC synthétique) .....	40
d) Epidiolex® (CBD) .....	41
e) Le Nabilone (THC synthétique) .....	41
f) Sativex® .....	41
4- Présentation des compositions des dérivés du cannabis .....	42
<b>XI. Les méthodes principales de synthèse du cannabis</b> .....	<b>44</b>
1- Les différents produits de synthèse du cannabis synthétique .....	44
2- Les méthodes de fabrication du cannabis synthétique.....	45
3- Procédés et étapes chimiques pour la fabrication du cannabis synthétique .....	46
4- Synthèse issue de l'extraction des trichomes du chanvre .....	46
5- Matériaux et méthodes employés pour extraire la molécule des trichomes.....	46
<b>XII. L'Hémi-synthèse chimique du cannabis synthétique</b> .....	<b>47</b>
1- Définition .....	47
2- Les avantages de l'hémisynthèse du cannabis synthétique.....	48
3- Les aminoalkyles agonistes des récepteurs cannabinoïdes composés de l'hémi synthèse.....	48
<b>XIII. La synthèse du cannabis synthétique</b> .....	<b>50</b>
1- Les approches des voies de biosynthèse chimique pour la formation du THC .....	50
2- Les Approches de synthèse du pool chiral terpénoïde .....	53
a) La synthèse des cannabinoïdes en utilisant le verbenol .....	53
3- Réaction de synthèse d'un dérivé cannabinoïde à partir d'une alkylation de Friedl- Craft.....	54
4- L'usage du p-Mentha-2,8-dien-1-ol pour la synthèse des deux isomères du THC .....	56
5- Des approches concertées et significatives.....	59

6- Conclusion des synthèses de THC et de ses isomères.....	60
<b>XIV. Le HHC une molécule entièrement synthétique dérivée du cannabis .....</b>	<b>61</b>
1- Une molécule psychoactive illégale .....	61
2- La perception du HHC.....	62
3- La fabrication du HHC .....	64
4- La réaction de synthèse des épimères de 9(R) et 9(S) HHC .....	65
5- Études précliniques du HHC .....	65
6- Études analytiques des isomères du CBD de la molécule HHC .....	66
7- Épidémiologie et le marché du HHC .....	66
<b>XV. La biologie de synthèse des cannabinoïdes.....</b>	<b>67</b>
1- Les avantages de l'ingénierie métabolique.....	67
2- L'ingénierie métabolique : production de protéines .....	69
<b>XVI. Les dangers liés à la consommation des dérivés des cannabinoïdes de synthèse.....</b>	<b>71</b>
2- Études sur une intoxication sévère liée à la consommation de cannabis synthétique .....	72
3- Analyse des marchés en évolution constante entourant les cannabinoïdes synthétiques .....	72
a) Situation actuelle du marché du cannabis synthétique.....	72
b) Impact sociale du cannabis .....	74
4 - La législation du cannabis en Europe et en France.....	75
<b>XVII. Conclusion .....</b>	<b>77</b>
<b>Bibliographies .....</b>	<b>79</b>



## Liste des abréviations et significations

2-AG : 2-Arachidonylglycérol  
ACC : Autorisation d'accès compassionnel  
ACP : autorisation d'accès précoce  
AEA : acide éhanolamine  
ADME : absorption, distribution, métabolisme, élimination  
AINS : anti inflammatoire non stéroïdien  
AMM : autorisation de mise sur le marché  
ANSM : agence nationale de sécurité du médicament  
ATC : autorisation d'accès précoce  
ATV : système ventral tegmental  
BF3 : tri fluorure de bore  
BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive  
CBD: cannabinoïde  
CBN: cannabinoïde  
CYP3A4: cytochrome 3A4  
FSH : hormone de stimulation folliculaire  
HCl : acide chlorhydrique  
HHC acétate : Hexahydrocannabinol acétate  
HHCP : hexahydrocannaiphorol  
ICAM-1 : **intracellular adhesion molecule-1**  
LH : hormone lutéinisante  
p-TSA : Acide paratoluènesulfonique  
MAP kinase :Mitogen-activated protein kinases  
NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique  
RCB1 : récepteur cannabinoïdes 1  
RCB2 : récepteur cannabinoïdes II  
RR : risqué relative  
SEC : système endocannabinoïde  
SN2 : substitution nucléophile 2  
SNC : système nerveux central  
TRPV1 : transient réception potentiel vanilloïd type 1)  
THC : Le tétrahydrocannabinol  
THCA : l'acide tétrahydrocannabinol

## Listes des figures et des tableaux

TABLEAU 1: CONCENTRATION PLASMATIQUE DU CBD SELON LE MOYEN DE CONSOMMATION.....	19
TABLEAU 2: STRUCTURES MOLECULAIRES DES COMPOSANTS CANNABINOÏDES SYNTHETIQUES (31).....	38

### Table des figures

FIGURE 1: MECANISME D'ACTION D'UNE DROGUE SUR LA TRANSMISSION SYNAPTIQUE (3).....	2
FIGURE 2: LA SYNAPSE DU SYSTEME ENDOCANNABINOÏDE (7).....	3
FIGURE 3: : MECANISME D'ACTION DU CBD SUR LES RECEPTEURS TRPV-1 (14).....	5
FIGURE 4: ACTIVATION NEURONALE D'UNE SYNAPSE PAR STIMULATION DU THC (16).....	6
FIGURE 5: ACTION DU CBD SUR LES RECEPTEURS MEMBRANAIRES (20).....	8
FIGURE 6: REPARTITION DES RECEPTEURS CANNABINOÏDES A TRAVERS LE CORPS HUMAIN (21).....	9
FIGURE 7: : VOIE DE SIGNALISATION INTRACELLULAIRE ET DU SYSTEME ENDOCANNABINOÏDE (27).....	12
FIGURE 8: SYNTHÈSE DE L'ANANDAMIDE AEA (31).....	13
FIGURE 9: : STRUCTURE MOLECULAIRE DU 2- ARACHIDONOYLGLYCEROL (2-AG)(34).....	14
FIGURE 10: STRUCTURE MOLECULAIRE DE L'ARACHIDONYLGLYCEROL ETHER (33).....	15
FIGURE 11: STRUCTURE MOLECULAIRE DES MOLECULES CANNABINOÏDES PRINCIPAUX (38).....	16
FIGURE 12: DIFFUSION DU CANNABIS A TRAVERS LE MONDE (41).....	22
FIGURE 13: RAPHAEL MECHOULAM LE PERE DE LA RECHERCHE DES CANNABINOÏDES (55).....	25
FIGURE 14: LES ESPECES BOTANIQUES DU CANNABIS (63).....	28
FIGURE 15: LES ACTIONS ANTI INFLAMMATOIRES DES COMPOSANTS ORGANIQUES DU THC ET DU CBD (33).....	34
FIGURE 16: ACTION DU CANNABIS SUR LES CELLULES CANCEREUSES (33).....	35
FIGURE 17: TRAITEMENTS THERAPEUTIQUES A BASE DE CANNABIS REFERENCE (85).....	42
FIGURE 18: LES DATES CLEFS DE L'EXPERIMENTATION DU CANNABIS (78).....	43
FIGURE 19: LES DIFFERENTES FORMES DU CANNABIS SYNTHETIQUE EN FONCTION DU LABORATOIRE (88).....	44
FIGURE 20: BIOSYNTHESE DU TRANS- $\Delta^9$ -THC PAR DIFFERENTES APPROCHES CHIMIQUES (56).....	51
FIGURE 21: LA SYNTHÈSE DU CANNABINOL VIA LA THCA SYNTHASE (56).....	52
FIGURE 22: LA SYNTHÈSE DU TRANS- $\Delta^9$ -THC VIA LE VERBENOL CATALYSE VIA LE TRIOFLUORURE DE BROME (56).....	54
FIGURE 23: SYNTHÈSE DES CANNABINOÏDES REGI ISOMERES VIA UNE ALKYLATION DE FRIEDEL- CRAFT (56).....	55
FIGURE 24: SYNTHÈSE DU TRANS- $\Delta^9$ -THC VIA LE P-MENTHA-2,8-DIEN-1-OL (56).....	56
FIGURE 25: METHODE D'ÉCHAFAUDAGE DU P-MENTHA-2,8-DIEN-1-OL (56).....	57
FIGURE 26: REACTION DE CYCLISATION VIA LE ZNBR <sub>2</sub> POUR FORMER LE TRANS- $\Delta^9$ -THC (56).....	58
FIGURE 27: VOIES DE SYNTHÈSE SOPHISTIQUÉES DES DERIVES CANNABINOÏDES VIA DES CATALYSEURS (56).....	59
FIGURE 28: LE HHC ACETATE (96).....	62
FIGURE 29: L'HEXAHYDROCANNABIPHOROL HHCP (97).....	62
FIGURE 30: LES DIFFERENTES FORMES DE L'HEXAHYDROCANNABINOL (HHC)(99).....	63
FIGURE 31: : SYNTHÈSE MOLECULAIRE DES ISOMERES HHC : (9S)-HHC ET (9R)-HHC (98).....	66

FIGURE 32: SYNTHÈSE DES CANNABINOÏDES VIA L'INGÉNIERIE MÉTABOLIQUE (103) .....	68
FIGURE 33: RESORCINOL (META DE L'ISOMÈRE BENZENDIOL) (105) .....	69
FIGURE 34: SCHEMA SIMPLIFIE DE LA SYNTHÈSE DE CANNABINOÏDES PAR INGÉNIERIE MÉTABOLIQUE (103) ....	70
FIGURE 35: LA LEGISLATION DE LA CONSOMMATION DU CANNABIS EN EUROPE (113).....	76

## Introduction

La pratique des bienfaits thérapeutiques du cannabis remonte à l'Antiquité, une tradition médicinale séculaire qui transcende les civilisations ancestrales. Cette plante, riche en cannabinoïdes, continue de susciter un vif intérêt aujourd'hui en tant qu'alternative thérapeutique prometteuse, offrant des perspectives encourageantes pour le traitement de diverses affections. Cependant, malgré ses avantages potentiels, le cannabis se heurte à des obstacles considérables, notamment des restrictions législatives sévères qui entravent sa légalité d'utilisation publique et sa commercialisation.

Historiquement, des mesures restrictives ont été mises en place, comme en témoigne la classification du cannabis comme stupéfiant psychotrope lors de la convention de Genève en 1925, suivie de son interdiction aux États-Unis en 1937, et successivement dans d'autres pays, dont la France en 1990. (1)

L'impact du cannabis sur le corps humain révèle une complexité fascinante, orchestré par un réseau sophistiqué de neurotransmetteurs et de récepteurs, notamment ceux du système endocannabinoïde. Les effets des cannabinoïdes modifient les fonctions corporelles et perturbent l'ensemble de l'homéostasie, du à la présence des récepteurs cannabinoïdes présents dans l'ensemble du corps.

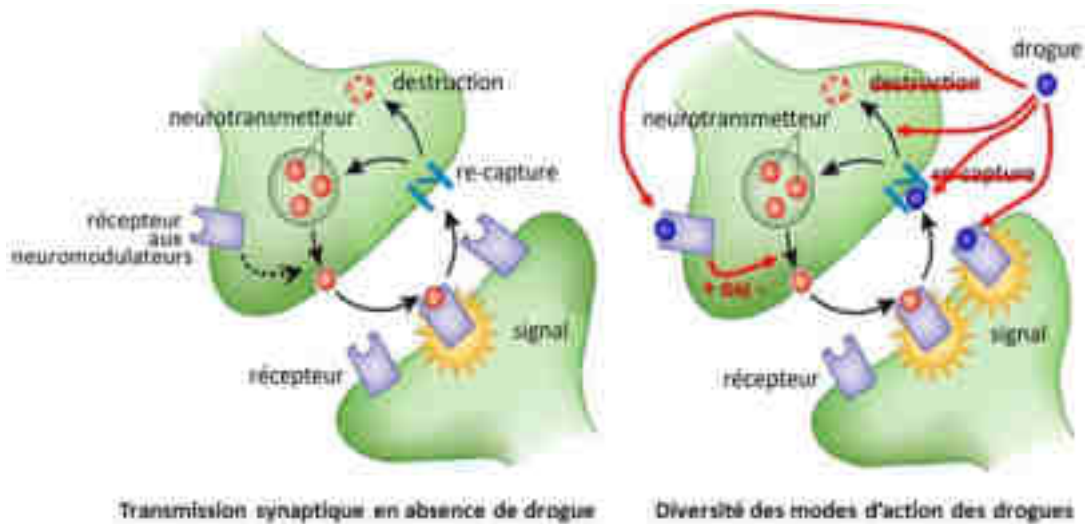
Malgré les restrictions qui interdisent la commercialisation du cannabis, la recherche persiste sur ses propriétés thérapeutiques conduisant à la levée de certaines limitations dans des contextes spécifiques dédiées à la recherche. Paradoxalement, cette interdiction a engendré un phénomène émergent : la synthèse clandestine du cannabis, principalement sous forme de cannabis synthétique, également connu sous le nom de « Spice » ou encore « K2 ».

A contrario, Le CBD naturel ou synthétique peut être considéré comme une nouvelle denrée alimentaire selon le règlement 2015/2283 de la commission européenne. (27)

La croissance de ces méthodes de synthèse ouvre un nouveau chapitre complexe dans l'histoire du cannabis, soulignant des questions cruciales liées à la législation, à la santé publique et à l'économie. Cette thèse explore les différents aspects de la synthèse du cannabis sous forme « artificielle » synthétique et son impact sur le marché de cette substance. Derrière les méthodes de synthèse et les défis réglementaires il y a également des conséquences sociales et économiques.

Au carrefour de multiples disciplines, cette thèse cherche à démêler les intrications complexes de la synthèse du cannabis synthétique et à identifier les tendances émergentes qui pourraient façonner l'avenir de cette industrie.

## I. La perturbation du système endocannabinoïde



*Figure 1: Mécanisme d'action d'une drogue sur la transmission synaptique (3)*

La principale molécule du cannabis est le cannabinoïde qui agit sur les récepteurs CB1 et CB2 (1) Globalement, les neurotransmetteurs cannabinoïdes issus du cannabis présentent des structures moléculaires similaires à celles des neurotransmetteurs ou neuromodulateurs naturellement présents dans l'ensemble de l'organisme. En conséquence, elles peuvent occuper les mêmes sites de liaison sans être aisément dégradées ou éliminées. Cette fixation provoque des perturbations sur la synthèse moléculaire neuronales comme une sécrétion amplifiée des neurotransmetteurs endocannabinoïdes, anandamides et 2-AG. (2) (3)

### 1. Les neurotransmetteurs impliqués dans les perturbations induites par la consommation du cannabis

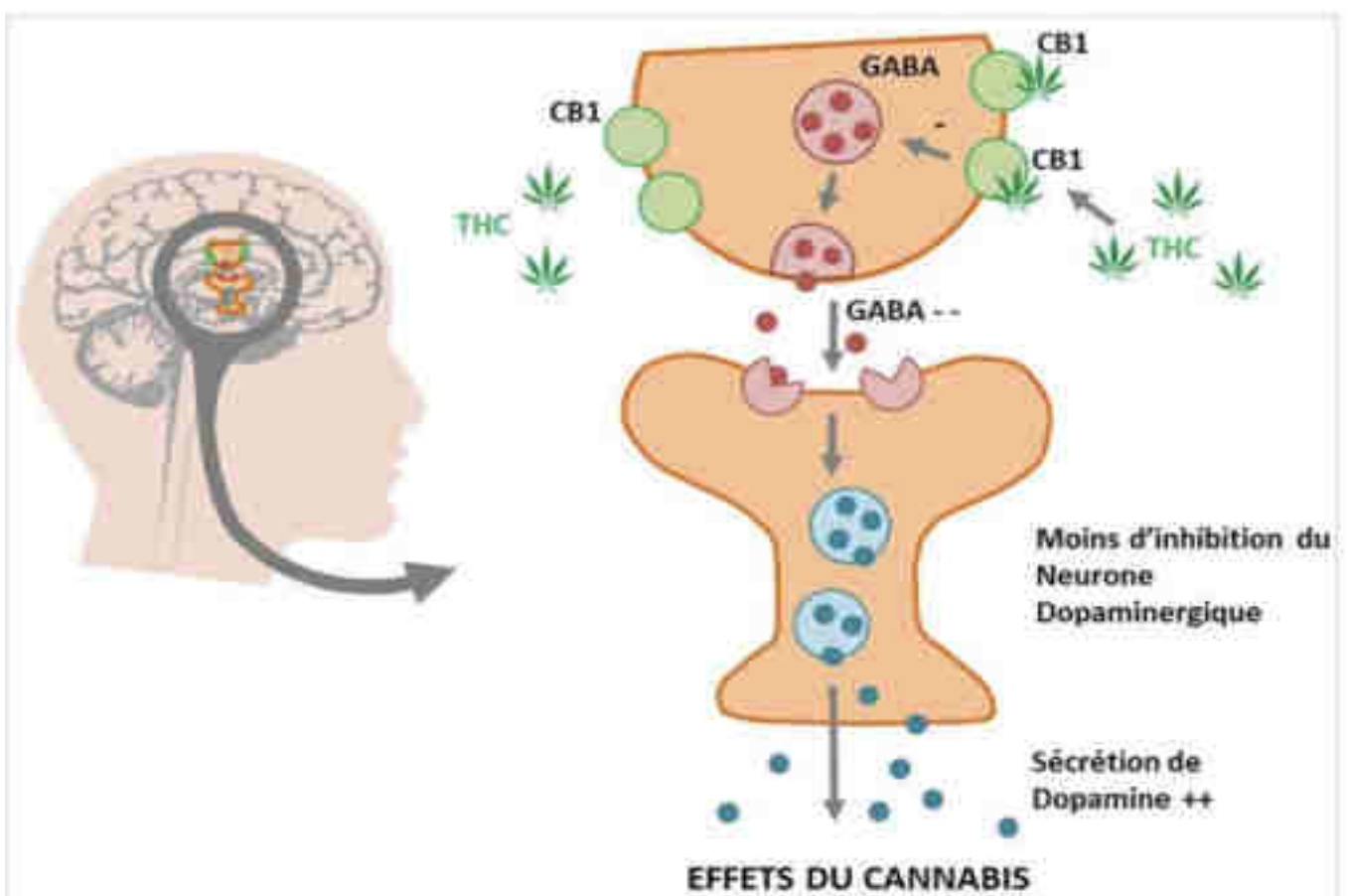
Cette stimulation provoque des répercussions sur le circuit de récompense à travers la synthèse amplifiée de la dopamine qui agit dans le striatum qui est une zone clé des circuits cérébraux de la récompense, elle amplifie les effets excitateurs du glutamate. (4) Induisant ainsi une cascade d'activation dans le striatum, ce qui perturbe et amplifie les effets excitateurs du glutamate. Cela amplifie les effets des drogues. La fixation des cannabinoïdes conduit à la transmission neuronale essentielle contribuant à l'équilibre homéostatique chez l'homme. (5)(6)

Des études portant sur le cannabis et développement cérébral (8) ont démontré que la consommation de cannabis (SNC), intensifiait ainsi les transmissions dopaminergiques en raison de la forte production de neurotransmetteurs excitateurs. (2) (9)

Le cannabis, tout comme d'autres substances psychoactives, exerce une influence sur le système de récompense, entraînant une augmentation de la libération de dopamine dans une structure sous-corticale : le noyau accumbens, faisant partie intégrante du circuit de récompense qui influe sur l'état psychologique et physique de l'individu. Les drogues, y compris le cannabis, agissent sur la synthèse de la dopamine, induisant ainsi une sensation de bien-être et d'euphorie (7) (8)

L'arrêt de la stimulation induit par le cannabis provoque une sensation de manque ou de « craving ». (10).

Le craving est un terme importé des États Unis qui signifie avoir « terriblement besoin de ». (11) Le craving peut persister des semaines et se manifester par des symptômes physiques : tremblement, manque, fièvre, douleurs musculaires. (11)



*Figure 2: La synapse du système endocannabinoïde (7)*

## **2. Acide gamma Aminobutyrique (GABA)**

La localisation des récepteurs cannabinoïdes sur les interneurons gabaergique, module la transmission gabaergique et peut ainsi atténuer les effets de la neurotransmission dans l'hippocampe.

Le mécanisme d'action se fait à travers les cannabinoïdes qui se lient aux récepteurs CB1 et CB2, modulant également les récepteurs de l'adénosine, puissant vasodilatateur, influant sur le système cardiovasculaire et provoquant une dilatation des vaisseaux sanguins. (9) Le THC, une molécule exogène contenue dans le cannabis, inhibe la production du GABA, provoquant une action inhibitrice de l'anandamide. (6) (9)

## **3. Glutamate**

Le glutamate, qui est le neurotransmetteur excitateur prédominant dans le cerveau, à lui seul représente plus de 70% des transmissions synaptiques. (3) Le glutamate, souvent qualifié d'interrupteur cérébral, exerce un contrôle crucial sur les processus d'apprentissage et de raisonnement. L'action du cannabis sur la toxicité de certains neurotransmetteurs se manifeste par l'inhibition de la libération du glutamate même si le mécanisme précis demeure mal identifié. (5)

Le THC inhibe la transmission glutamatergique en réduisant la libération de glutamate par les terminaisons présynaptiques. Les récepteurs CB1, des récepteurs aux endocannabinoïdes, sont fortement présents dans ces terminaisons présynaptiques des neurones glutamatergiques. Le THC agit indirectement sur le circuit de la récompense et la libération de dopamine. En effet, les neurones glutamatergiques excitateurs régulent la transmission des neurotransmetteurs gabaergiques inhibiteurs, qui, à leur tour, modifient la transmission neurologique dopaminergique en l'augmentant. La réduction de l'activité des neurones glutamatergiques par le THC diminue l'activation des neurones gabaergiques inhibiteurs, entraînant ainsi une augmentation de la libération de dopamine. (5)

Lorsque le cannabis interagit avec les récepteurs vanilloïdes TRPV1 il régule la transmission excitatrice du glutamate via une transduction du signal qui active la cascade enzymatique (11) (12).

Cette régulation provoquée par les cannabinoïdes sur les récepteurs TRPV-1 se traduit par une dépolarisation et une diminution de la libération des neurotransmetteurs glutamate dans la fente synaptique, favorisant indirectement la synthèse de la dopamine (12)(13). L'interaction provoquée entre les systèmes cannabinoïdes et glutaminergiques influence la plasticité synaptique comme la dépression à long terme, autrement dit ce sont des mécanismes importants qui configurent la mémoire et l'apprentissage (14) (15)

# Mécanisme d'action du CBD

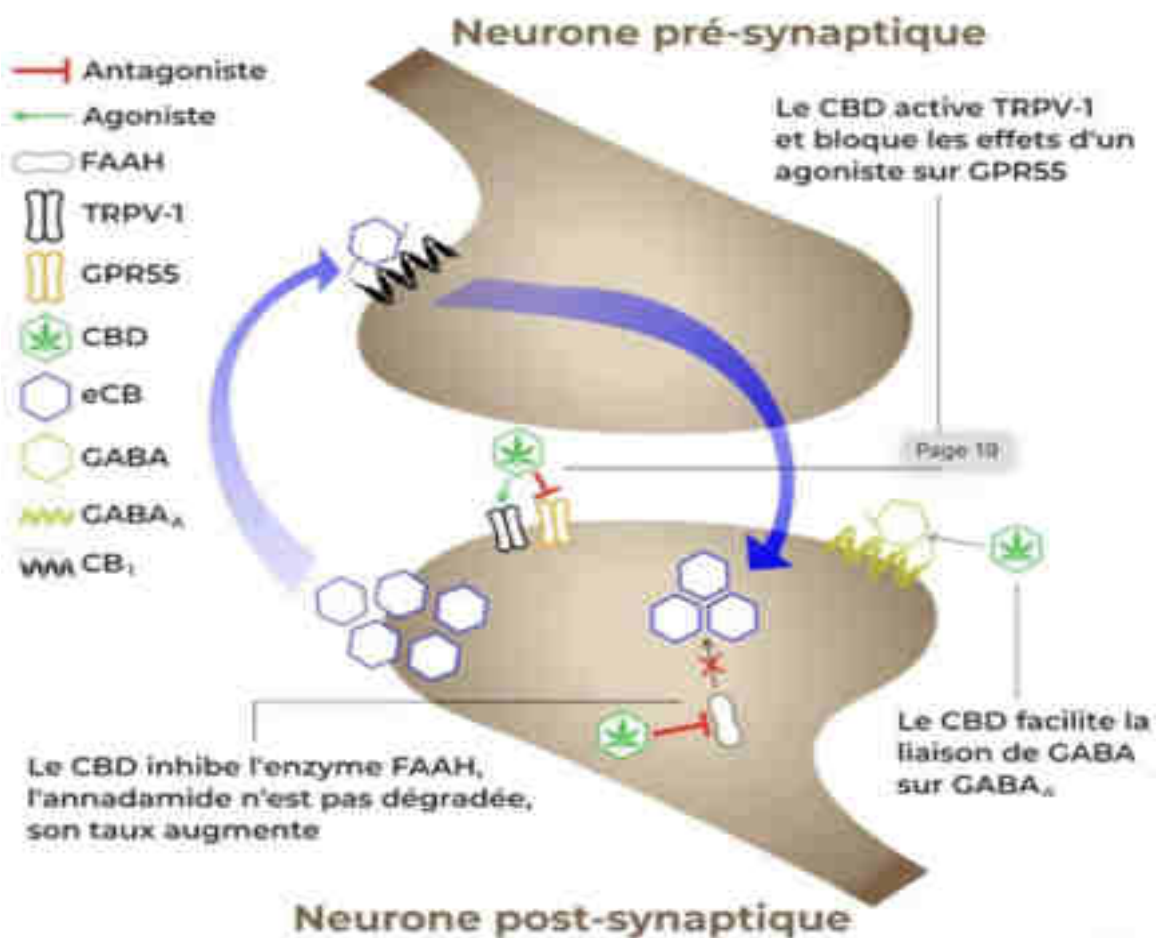
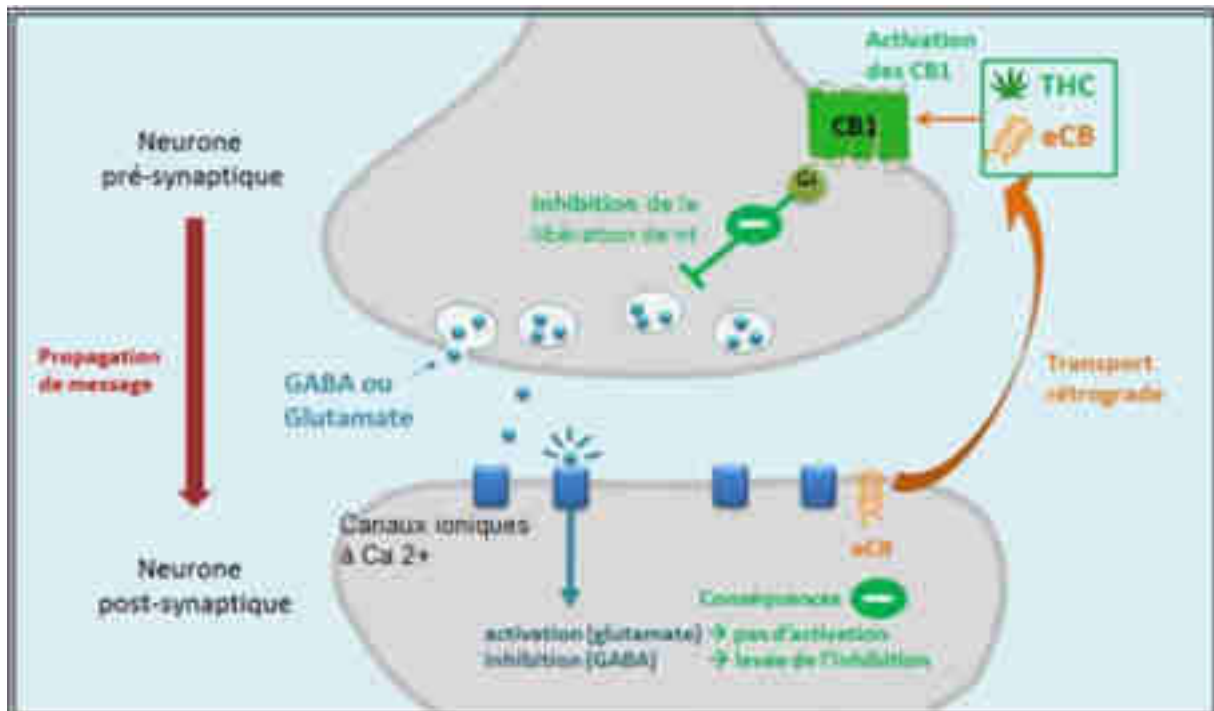


Figure 3: Mécanisme d'action du CBD sur les récepteurs TRPV-1 (14)



#### 4. L'activation de la cascade enzymatique et la libération des neurotransmetteurs



*Figure 4: Activation neuronale d'une synapse par stimulation du THC (16)*

La fixation des molécules cannabinoïdes provoque une cascade enzymatique.

Les protéines Go activent une phospholipase C (PLC), provoquant ainsi la mobilisation du calcium intracellulaire stocké dans le réticulum endoplasmique des neurones et des astrocytes. Cette cascade entraîne une hyperpolarisation des terminaisons présynaptiques, interrompant la libération des neurotransmetteurs excitateurs et/ou inhibiteurs tels que le glutamate, le GABA, la 5-hydroxytryptamine, l'acétylcholine, la noradrénaline et la dopamine.

Dans le système nerveux, les endocannabinoïdes se fixent sur les récepteurs CB1 et jouent un rôle de neuromodulation, protégeant le système nerveux contre une sur activation (en bloquant la libération des neurotransmetteurs excitateurs) ou une inhibition excessive (en bloquant la libération des neurotransmetteurs inhibiteurs). L'activation des endocannabinoïdes via les récepteurs CB1 ou CB2 de la voie des MAP kinases (mitogen-activated protein kinases) déclenche une cascade de signalisation menant à l'activation de multiples facteurs de transcription impliqués dans le destin cellulaire. (17)

## 5. Le système opioïde

Le système opioïde est représenté par les peptides et les récepteurs opioïdes qui sont localisés dans les tissus périphériques. Ils impliquent dans plusieurs réponses pharmacologiques des cannabinoïdes en liaison avec ses propriétés addictives. Les peptides opioïdes, sont impliqués dans divers systèmes de neurotransmission, ces peptides sont largement distribués dans tout le corps humain, tant au niveau central que périphérique. (16) Les études anatomiques ont révélé une distribution conjointe des récepteurs CB1 et des récepteurs mu-opioïdes dans le système limbique, où des interactions fonctionnelles et bidirectionnelles entre ces deux systèmes ont été observées (15)

La présence de récepteurs aux opioïdes a été démontrée en 1973. Dans le système limbique il y a une répartition bi directionnelle entre les récepteurs mu et opioïdes dans le système limbique dans lequel des interactions bi directionnelles ont été décrites. Leurs effets sont amplifiés par leur action sur l'ATV du mésencéphale et le noyau accumbens, faisant partie intégrante du circuit de récompense cérébral. (15)

## II. Les cannabinoïdes

Il existe trois types de cannabinoïdes :

- Les **cannabinoïdes endogènes** sont sécrétés par le système corporel de certains organismes
- Les **cannabinoïdes exogènes végétaux ou phytocannabinoïdes** sont naturellement présents dans les plants de chanvre
- Les **cannabinoïdes synthétiques** : confectionnés en laboratoire.

### 1. Le système endocannabinoïde

Le terme "endocannabinoïde" a été introduit dans les années 1990 du récepteur membranaire responsable de la liaison avec les cannabinoïdes, tels que le  $\Delta$ -9 tétrahydrocannabinol, et des ligands endogènes. Ces composants forment le système de signalisation, comprenant des enzymes bioactives ou inhibitrices, des récepteurs membranaires et des ligands dont la fixation active une cascade enzymatique. (12)(18)

La structure de l'agent principal d'activation du SEC (système endo-cannabinoïde) s'est avéré être un terpénoïde ( $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol). Les terpénoïdes sont divisés en sous-groupes selon le nombre d'unités isoprène à cinq atomes assemblées et modifiées des millions de façon différents naturellement ou synthétiquement. (19)

Le système endocannabinoïde, vaste et complexe, englobe non seulement le système endogène spécifique, mais aussi le système endocannabinoïde exogène dont les molécules ont une provenance extérieure et agissent par apport exogène. (19)

Désormais on décompte plus de cinq cents molécules chimiques dynamiques.

Ce système joue un rôle crucial dans la régulation de divers processus physiologiques, notamment en ce qui concerne les effets euphorisants, le plaisir et les fonctions cognitives.

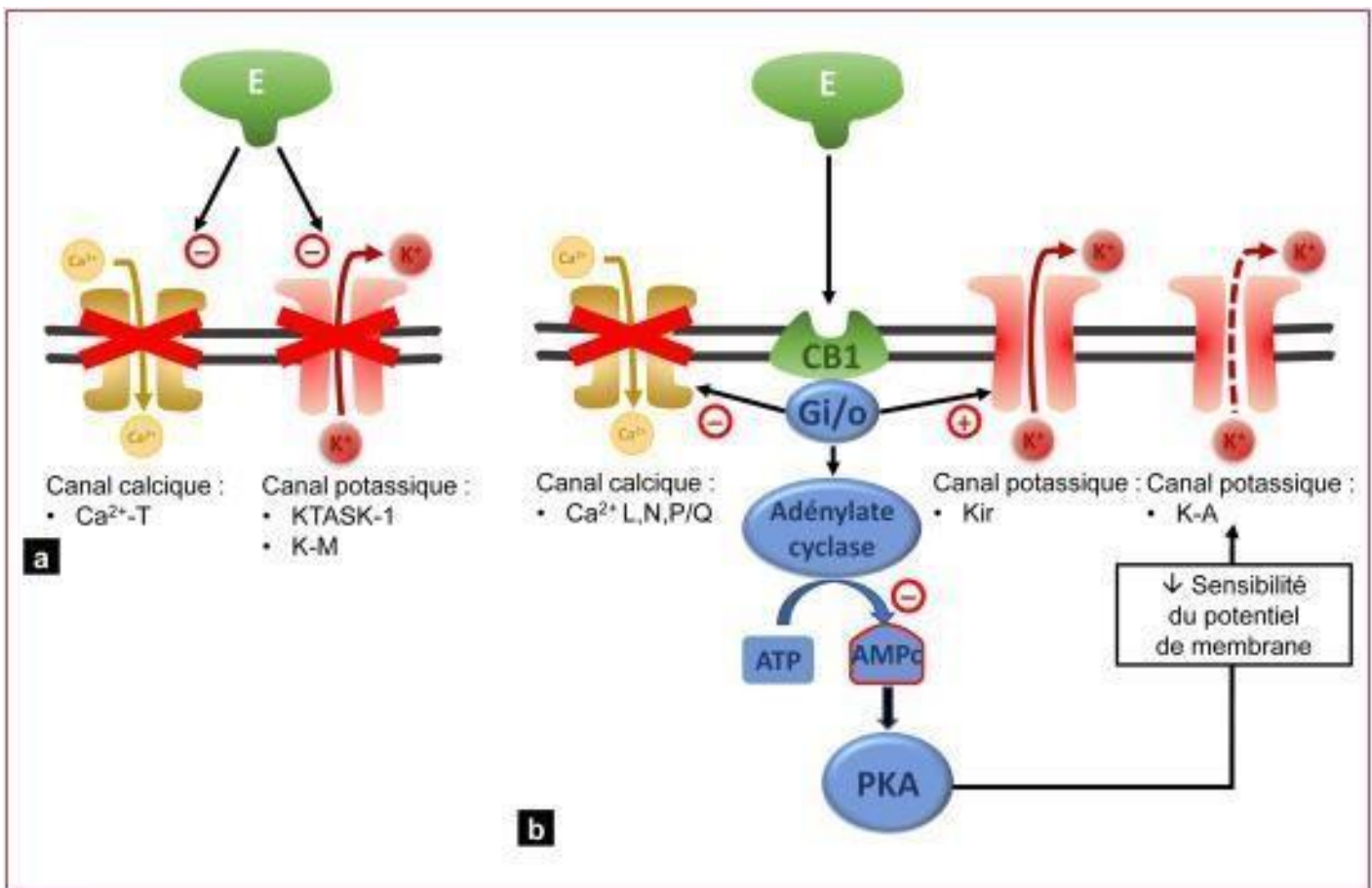
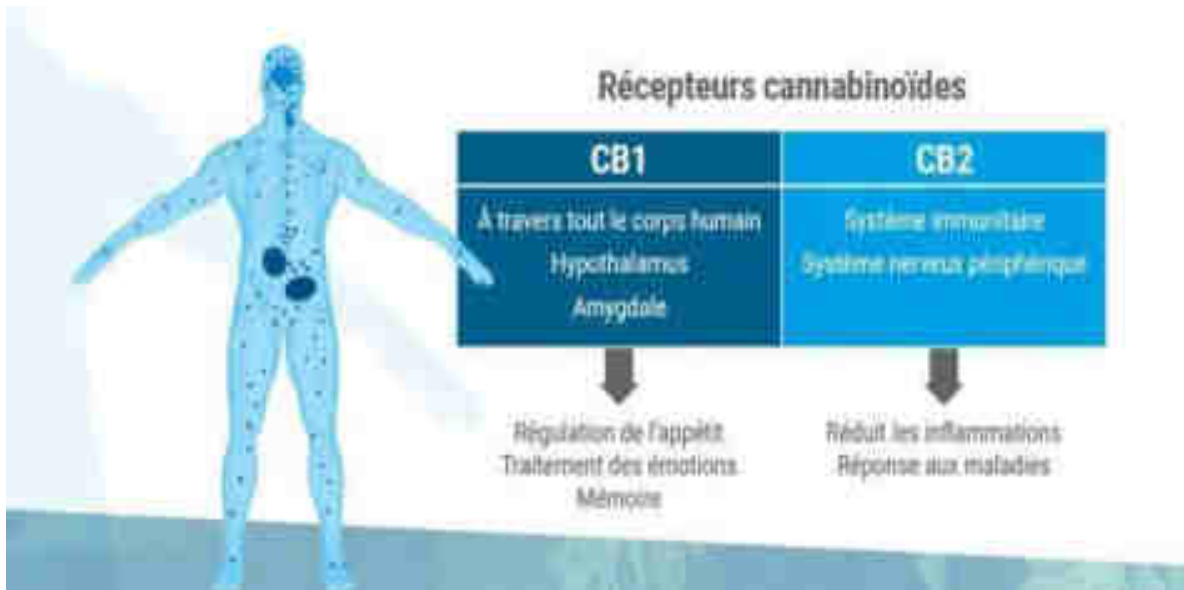


Figure 5 : Action du CBD sur les récepteurs membranaires (20)

## 2. Les récepteurs CB1 et CB2 impliqués dans le système endocannabinoïde



*Figure 6: Répartition des récepteurs cannabinoïdes à travers le corps humain (21)*

### a) Les récepteurs CB1

Les récepteurs CB1, présents dans l'ensemble des organes du corps humain, sont stimulés par le cannabis, influençant ainsi diverses fonctions physiologiques. Leur présence est particulièrement marquée dans les ganglions de base, le cervelet, les zones du système limbique, le cortex et l'hippocampe, ayant un impact sur la motricité volontaire, les émotions, la mémorisation, et d'autres fonctions. (17)(18)

Les effets du cannabis se manifestent à travers une gamme étendue de fonctions corporelles, allant de l'appareil reproducteur à la sensation de satiété, en passant par les fonctions motrices et l'effet analgésique, joue également un rôle primordial dans l'homéostasie. (10) (12)

## b) Les récepteurs CB2

Leur découverte date de la fin de l'année 1993, et ils sont principalement présents en périphérie, notamment au niveau intestinal. Les récepteurs CB2 ont été identifiés postérieurement à la découverte des récepteurs CB1 sur les tissus. (22) Comparativement aux récepteurs CB1, les études sur les récepteurs CB2 sont moins avancées, mais ont démontré qu'ils présentent moins d'effets indésirables psychiatriques et cognitifs, en raison de leur faible concentration dans le système nerveux central (SNC). (18)

Les recherches dans les années 2000 ont révélé que la proportion des récepteurs CB2 à travers le corps humain est nettement inférieure à celle des récepteurs CB1. Ces récepteurs CB2 sont principalement impliqués dans le système immunitaire et l'inflammation, étant concentrés sur des cellules immunitaires telles que les mastocytes, les macrophages, les lymphocytes T et les lymphocytes B. (23)

### 3. Les caractéristiques structurelles des récepteurs CB1 et CB2

Les caractéristiques des récepteurs cannabinoïdes, sont observées par une image tridimensionnelle détaillée, allant de la vision macroscopique à la vision microscopique des détails moléculaires. Cette vision détaillée est obtenue par une technique appelée cristallographie aux rayons X. (12), Les récepteurs CB2 présentent 44% d'homologie avec le récepteur CB1.

Les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 appartiennent à la grande famille des récepteurs à 7 domaines transmembranaires, (15) (19) couplés à des protéines G. Ce sont des structures situées à la surface des cellules qui reconnaissent les substances extracellulaires et transmettent des signaux à travers la membrane après activation enzymatique. (24)

La fixation des ligands active une cascade enzymatique conduisant à l'inhibition de la protéine adénylate cyclase intracellulaire, jouant ainsi un rôle essentiel dans la transmission des signaux. (24)

### **III. Les ligands du système endocannabinoïde**

Les endocannabinoïdes sont des ligands lipophiles endogènes du système endocannabinoïde, issus de la synthèse d'acides gras à partir des membranes phospholipidiques des cellules.

Les ligands endocannabinoïdes majeurs comprennent :

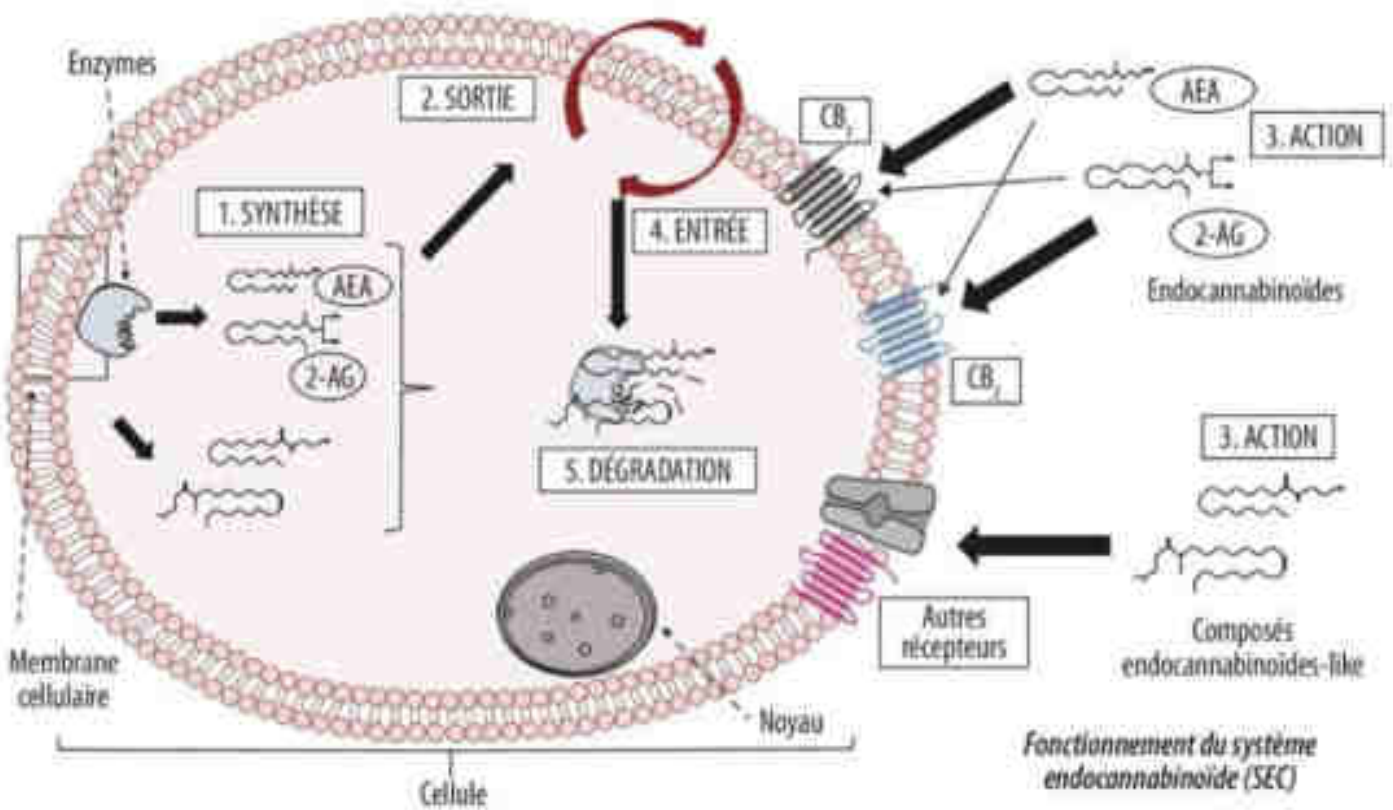
- Anandamide ou N-arachidonoyléthanolamide
- Le 2-arachidonoyl glycérol (2-AG)

Ils sont caractérisés par leur distribution prédominante dans le cerveau. (7) Ces molécules, principalement lipophiles, sont synthétisées à partir de l'acide arachidonique dans les terminaisons post-synaptiques et libérées dans la fente synaptique. (19)

L'anandamide qui est un cannabinoïde endogène a une affinité quatre fois supérieure pour les CB1 que pour les CB2 (agoniste partiel). La molécule 2-AG est le cannabinoïde le plus présent, soit 170 fois plus que l'AEA, amide de l'acide arachidonique et de l'éthanolamine et se lie avec beaucoup d'efficacité sur les récepteurs CB2. (26) Aussi ils sont classés comme des messagers neuronaux capable d'agir en rétrograde.

Précisément, les endocannabinoïdes sont synthétisés dans les astrocytes et les cellules nerveuses, puis stockés jusqu'à leur libération à la demande après la stimulation des différents récepteurs, entraînant l'hydrolyse des précurseurs lipidiques membranaires. (15)

En raison de leurs propriétés lipidiques, ces molécules ne peuvent pas être maintenues et stockées dans les synapses. Elles sont systématiquement libérées par diffusion dans la fente synaptique en réponse aux stimuli appropriés. (19) (25)



**Figure 7 : : Voie de signalisation intracellulaire et du système endocannabinoïde (27)**

Les molécules endocannabinoïdes 2-AG et AEA sont synthétisés dans la cellule, puis vont venir se fixer sur les récepteurs CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub> et moduler la synthèse des neuromédiateurs (27).

Les molécules endocannabinoïdes 2-AG et AEA vont agir sur trois voies de signalisation intracellulaire via leur fixation :

- Action sur la modulation de l'adénylate cyclase,
- L'activation de la protéine kinase
- la Modulation de la perméabilité des canaux ioniques. (27)

Ce constat va orienter les recherches, car il y a une quasi-dichotomie au sein des endo cannabinoïdes. (28)

## 1. L'Anandamide un dérivé de l'acide arachidonique

L'anandamide, également connue sous le nom de N-arachidonylethanolamine, est dérivée de l'acide arachidonique.

Elle est produite dans les différentes membranes cellulaires des tissus (29).

Sa synthèse peut s'effectuer par deux voies :

la première implique la synthèse de l'anandamide à partir de l'acide arachidonique libre et d'éthanolamine,

Tandis que la seconde voie fait intervenir l'aminohydrolase/hydrolase d'amide d'acide gras fonctionnant en sens inverse, nécessitant d'importantes quantités de substrats. Quand la molécule N-acylphosphatidylethanolamine est synthétisée, l'acide phosphatidique est libéré pour former de l'anandamide. (29) (30. Cependant, dans des conditions physiologiques, ces voies ne semblent ne pas générer une grande quantité d'anandamide.)

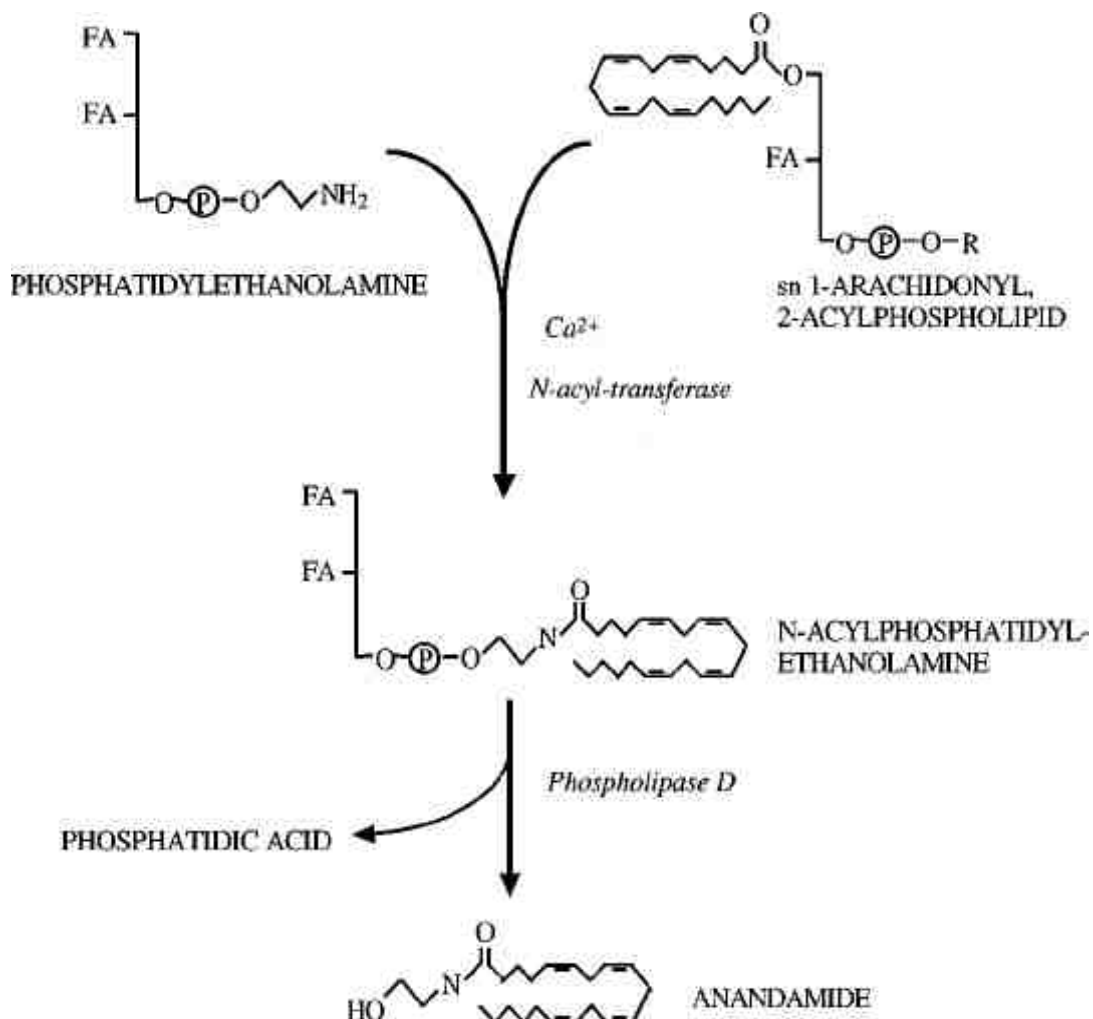


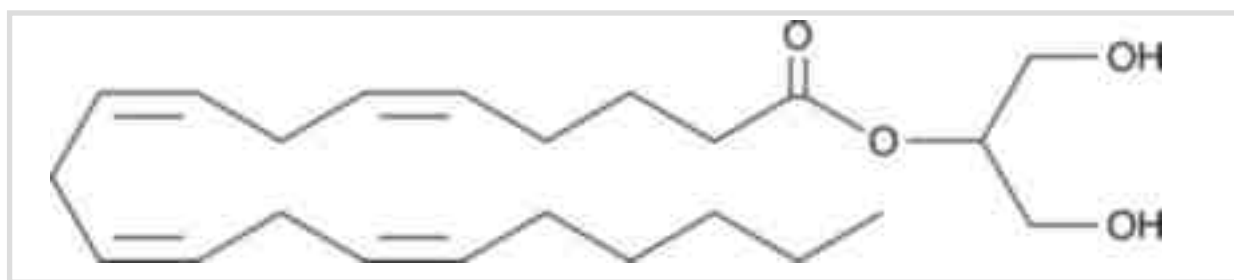
Figure 8: Synthèse de l'anandamide AEA (31)



L'anandamide est produite dans les membranes cellulaires et les tissus corporels. Sa synthèse nécessite la molécule précurseur N-arachidonyle phosphatidyléthanolamine (NAPE), formée par le couplage de l'acide arachidonique (un acide gras essentiel oméga-6) avec une amine libre, sous l'action de l'enzyme N-acyltransférase. Ainsi, une variation de la consommation d'acide arachidonique dans l'alimentation peut influencer le taux d'anandamide dans le cerveau. (31) (32)

En tant que premier ligand cannabinoïde découvert, l'anandamide présente une faible affinité pour les récepteurs endogènes CB1 et CB2. (29) Sa sécrétion synaptique est amplifiée pour donner suite à sa fixation sur les récepteurs CB1 et CB2, inhibant ainsi son hydrolyse ou sa recapture. (20) (23)

## 2. Arachidonoylglycérol (2-AG)



*Figure 9 : : Structure moléculaire du 2- Arachidonoylglycérol (2-AG)(34)*

En tant que ligand lipidique de signalisation le plus répandu du système nerveux central, le 2-AG agit comme un endocannabinoïde principalement activateur des récepteurs les plus répandus CB1. (33) Cependant, ce ligand endogène joue un rôle essentiel dans une variété étendue de fonctions, impliquant notamment le foie

De nombreuses études expérimentales ont démontré que le cannabis et ses récepteurs jouent un rôle dans diverses maladies du foie. L'activation des récepteurs CB1 est associée à la stéatose, tandis que l'utilisation d'un antagoniste de ces récepteurs peut réduire ce phénomène pathologique.

De plus, l'activation des récepteurs CB1 favorise la lipogenèse et diminue la dégradation des acides gras. Parallèlement, l'activation des récepteurs CB2 peut augmenter l'insulino-résistance, ce qui pourrait indirectement aggraver la stéatose (maladie hépatique associée à un syndrome métabolique), et la fibrose hépatique chez les patients souffrant d'hépatite C, tout en réduisant l'efficacité de l'élimination virale. (27) (33)

Certains auteurs ont suggéré qu'une consommation modérée de cannabis pouvait améliorer l'observance et donc l'efficacité des traitements antiviraux. Cependant, ces conclusions ont été établies avant l'introduction sur le marché de traitements plus modernes pour l'hépatite C, mieux tolérés et de durée plus courte. Par conséquent, il est conseillé aux patients atteints d'hépatite C de ne pas consommer de cannabis de manière régulière. Outre ses implications dans les voies de signalisation, le 2-AG occupe une place centrale en tant qu'élément intermédiaire crucial dans ces processus

### 3. Arachidonylglycerol ether

Ce ligand a été découvert par le chercheur Lumis Hanus professeur des universités hébraïque de Jérusalem (Israël) c'est un ligand des récepteurs CB1 et des récepteurs CB2. Il y a peu de recherche sur le sujet. Il s'agit d'un ester entre le glycérol et l'acide arachidonique.

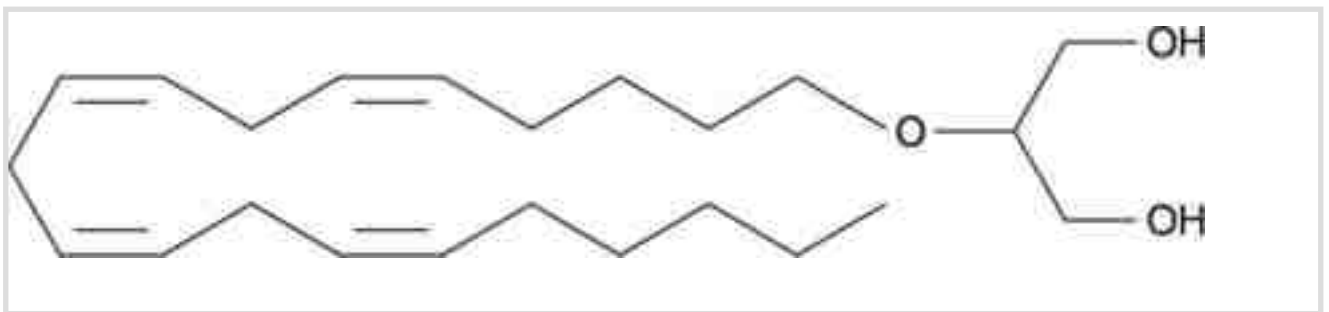


Figure 10: Structure moléculaire de l'arachidonylglycerol éther (33)

## IV. Les ligands exogènes (phytocannabinoïdes, cannabinoïdes naturels et synthétique)

### 1. Généralité des ligands : naturels et synthétiques

Les cannabinoïdes de synthèse qui sont classés comme des ligands exogènes sont des composés élaborés en laboratoire qui reproduisent les effets des cannabinoïdes naturellement présents dans le *cannabis Sativa*, tels que le THC. Principalement conçus comme des agonistes des récepteurs cannabinoïdes à des fins thérapeutiques, ces ligands provoquent des effets psychotropes similaires à ceux du cannabis, mais avec une action pharmacologique amplifiée. (34) Parmi les ligands exogènes endocannabinoïdes, une soixantaine de dérivés de molécules du *cannabis Sativa* sont répertoriées, principalement des terpénoterpénophénols. Le  $\Delta$ -9-trans tétrahydrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC), principal composant psychoactif chez l'homme, figure parmi ces molécules. D'autres sont

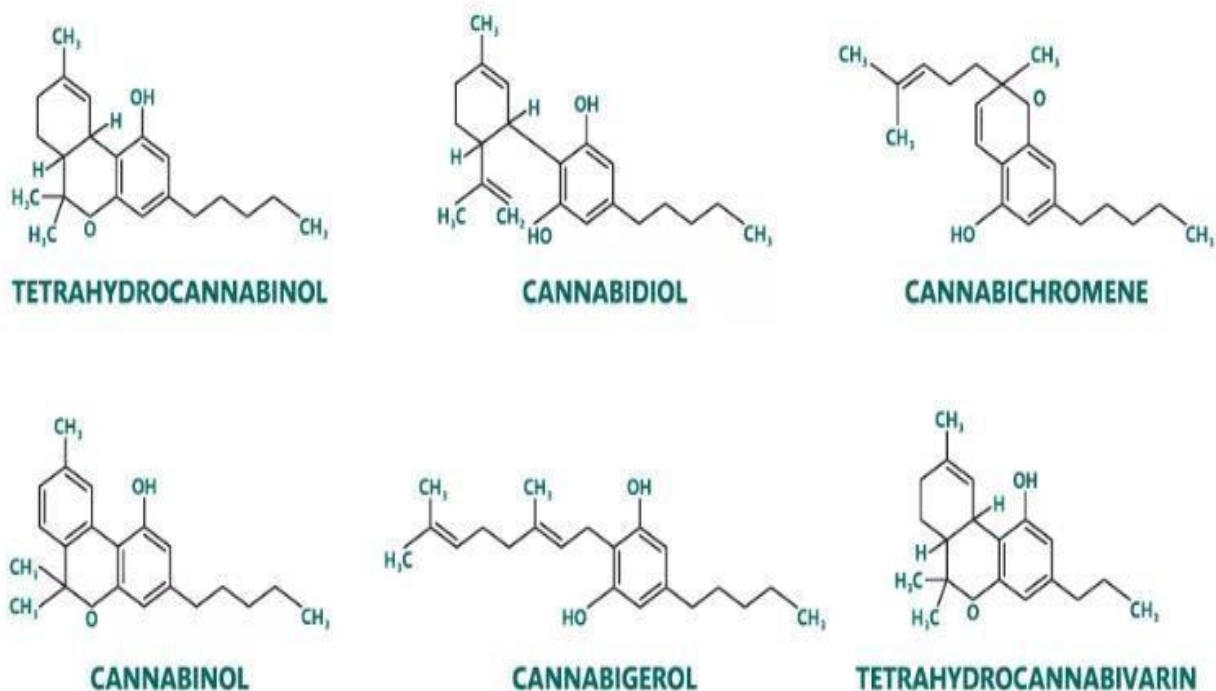
moins présents comme incluent le  $\Delta^8$ -THC (également actif), ainsi que le cannabinoïde et le cannabidiol, qui sont beaucoup moins actifs (33) (35)

En se basant sur ces terpénoïdes, consommateurs et chercheurs ont tenté de reproduire les effets recherchés par synthèse, donnant ainsi naissance à la classe prédominante de nouveaux produits de synthèse, le cannabis synthétique. (31) (36)

Principalement les ligands exogènes sont classés en deux groupes : les synthétiques et les naturels, il s'agit de tous les composés produits par la plante *cannabis Sativa*. (18)(33)

## 2. Les ligands naturels

Le *cannabis Sativa* produit une soixantaine de phytocannabinoïdes naturels, présents dans diverses parties de la plante. Les molécules les plus connues, telles que le THC, le CBD et le CBN, mais une centaine de variété moléculaire peut avoir des effets médicaux. Elles sont regroupées sous le nom de phytocannabinoïdes. La concentration des molécules dépend de la plante et des espèces des végétaux, ils sont dérivés de réactions de décarboxylation catalysées par la chaleur et les enzymes. Les phytocannabinoïdes, composés naturels presque insolubles dans l'eau, présentent des caractéristiques lipophiles similaires, à leurs homologues synthétiques (37)



**Figure 11: Structure moléculaire des molécules cannabinoïdes principales (38)**

Le cannabinoïde, (CBN), a été isolé pour la première fois au XIX<sup>e</sup> siècle, suivi de près par l'isolement d'autres composants tels que le CBD et le THC au milieu du XX<sup>e</sup> siècle. (39)

Le CBN n'est pas directement présent dans la plante fraîche. C'est un produit résultant de l'oxydation du  $\Delta^9$ -THC, une transformation qui se produit lorsque le THC est exposé à l'oxygène et à la chaleur. Le CBN est présent en quantité moindre que le CBD ou le THC, en raison de son absence dans la plante de cannabis naturel. En outre, sa présence fut uniquement identifiée dans les plantes de chanvre anciennes ou au sein de la matière végétale dégradée, il est donc difficile d'isoler en grande quantité. (33)

La compréhension du mécanisme d'action du CBN, a pris encore quelques années en raison de la complexité de ces molécules et des avancées technologiques nécessaires pour étudier leurs interactions cellulaires. (37)

#### a. Le Tetrahydrocannabinol (THC)

Le THC est la molécule phare contenue dans le cannabis, ses effets psychotropes sont les plus conséquents parmi l'ensemble des molécules retrouvées dans le cannabis (26)

Les essais cliniques et pharmacologiques de 1975 ont évalué les interactions entre le THC et le CBN sur cinq patients. Les résultats ont montré que l'isomère  $\Delta$ -9-tétrahydrocannabinol augmente la fréquence cardiaque, contrairement au CBN qui n'entraîne aucun effet sur le système cardiaque. (33) La combinaison des deux molécules n'a pas influencé les actions individuelles du THC, qui reste stimulant pour la fréquence cardiaque. Aucune modification de la température ou de la tension artérielle n'a été observée, et les mesures psychophysiques n'ont révélé aucun changement significatif dans la perception de la douleur ou la sensibilité cutanée. Le THC induit des sensations de perte d'équilibre, d'étourdissement et de somnolence, contrairement au CBN qui n'entraîne pas ces effets (28).

#### b. Le Cannabidiol (CBD) - Isomère du THC

Souvent utilisé à des fins médicales, le CBD est extrait naturellement de la plante, constituant le deuxième composant majeur du cannabinoïde dans le *cannabis Sativa*. En tant que substance naturelle présente dans toutes les parties de la plante, le CBD est utilisé médicalement pour ses effets thérapeutiques, qui restent à définir plus précisément. Ils ont une faible action sur les récepteurs CB1 et CB2 mais ils ont une action plus importante sur les récepteurs sérotoninergiques (39) Contrairement au THC, le CBD agit comme un modulateur allostérique et un antagoniste indirect des récepteurs CB1 et CB2. Cette action influence la libération des neurotransmetteurs, notamment le GABA et l'adénosine. Le CBD produit un effet euphorisant distinct du THC. (1) (40)

### **3. Les ligands par synthèse**

Le succès mondial de ces nouvelles substances récréatives illicites s'est accentué avec le développement de l'e-commerce et la recherche pharmaceutique. Souvent désignée sous le nom anglo-saxon de « spice », ces molécules, bien que présentant des structures chimiques différentes, agissent toutes sur les mêmes récepteurs CB1 et CB2.

Les ligands par synthèse sont des agonistes des récepteurs cannabinoïdes, ces composés ont été développés au cours des 40 dernières années comme agents thérapeutiques potentiels, souvent pour traiter la douleur. Toutefois, il a été difficile d'isoler leurs propriétés thérapeutiques des effets psychoactifs indésirables.

## **V. Les effets pharmacologiques des agonistes sur les récepteurs cannabinoïdes**

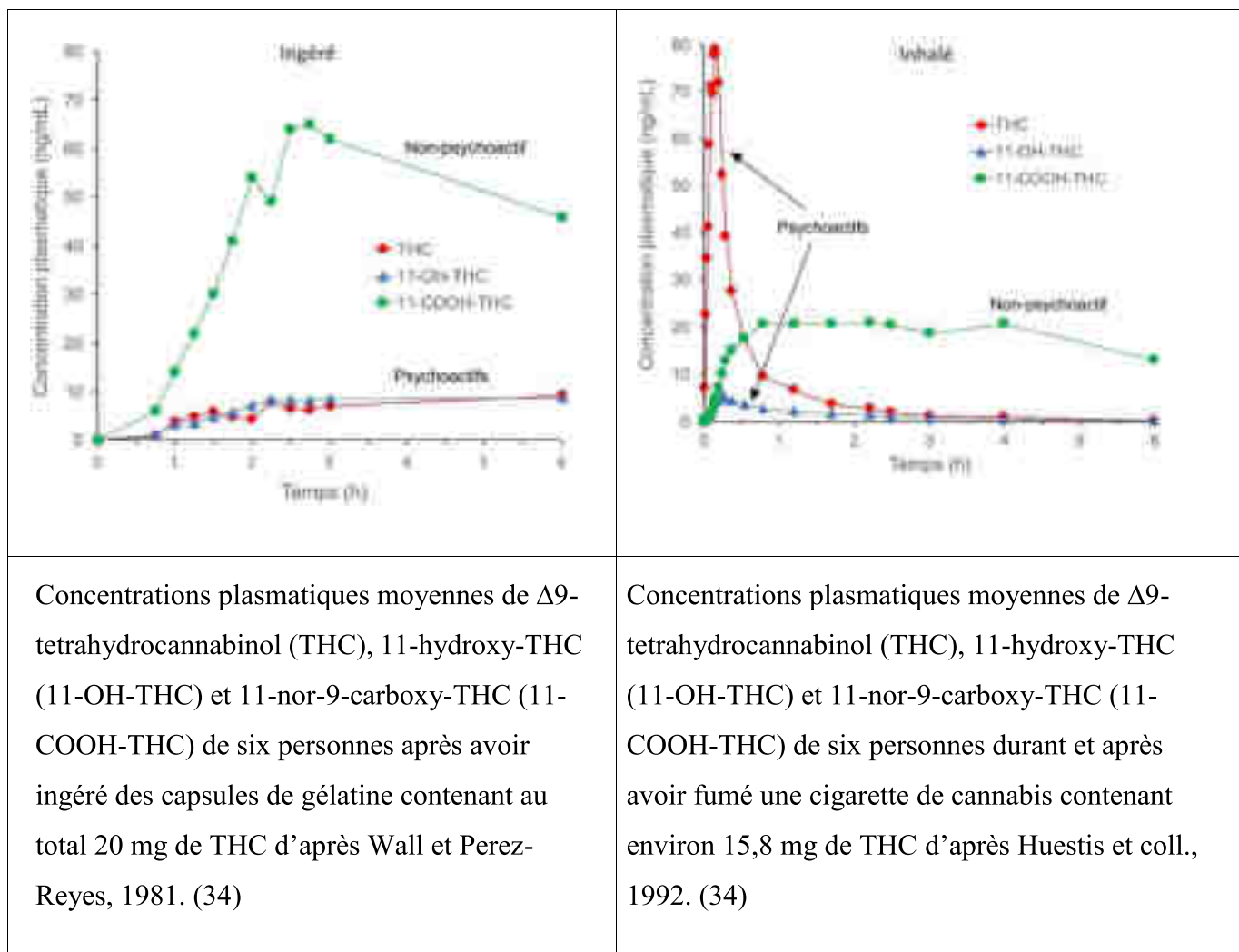
### **1. L'affinité des agonistes aux récepteurs cannabinoïdes**

Des études in vitro ont révélé une affinité plus marquée des agonistes synthétiques pour les récepteurs cannabinoïdes que le THC, comme en témoigne la constante d'affinité  $K_i$  du THC qui a une valeur de 10,2. (41)(42)

L'évaluation de l'affinité des agonistes des récepteurs cannabinoïdes revêt une importance particulière dans les études cliniques impliquant l'utilisation du cannabis sous forme médicamenteuse, tel que le Sativex, composé de CBD et de THC

Le Sativex® est un traitement associant plusieurs composés de cannabis sous forme de spray buccal. Il fut commercialisé par les laboratoires britanniques GW pharmaceuticals puis en France par le laboratoire Almirall.(43)

Contrairement aux effets de la consommation du cannabis « naturel » qui est généralement fumé. Une partie de la concentration des principes actifs libérée par le cannabis synthétique est absorbée par la muqueuse buccale, l'autre ingérée puis absorbée par la muqueuse digestive, et contribue à la variation des effets observés. (34)



**Tableau 1: Concentration plasmatique du CBD selon le moyen de consommation**

L'inhalation et l'ingestion du cannabis présentent des différences significatives du point de vue pharmacologique. Lorsque le cannabis est fumé, les températures élevées libèrent des composés volatiles, dont le principal composé psychoactif, le tetrahydrocannabinol (THC), et le cannabidiol (CBD). Quand le THC est inhalé, les cellules pulmonaires sont exposées à particules nocives du THC puis ces dernières se retrouvent rapidement dans la circulation sanguine. Le THC, une fois dans le cerveau, agit comme agoniste sur les récepteurs cannabinoïdes, produisant un effet euphorisant. Une partie du THC passe par le foie, où il est métabolisé en composés psychoactifs et non psychoactifs. (33)(34) (43)

En revanche, lors de l'ingestion, 90 à 95 % du THC est absorbé au niveau gastro-intestinal, subissant un "premier passage" dans le foie, où une grande partie est inactivée en composé non psychoactif.

Les composés psychoactifs restants sont acheminés vers le cerveau et vers la périphérie via la circulation sanguine. Lors de l'inhalation, le THC est rapidement détectable dans le sang, avec un pic de

concentration 6 à 10 minutes après avoir commencé à fumer. Les principaux composés psychoactifs, THC et hydroxy-THC, sont métabolisés après 2–3 heures. (34)

Toutefois, l'élimination du THC après l'ingestion est plus lente, avec des traces détectables jusqu'à 7 jours, principalement en raison de la redistribution lente du THC à partir des tissus adipeux. (34)

L'analyse, entre les méthodes de consommation démontre que les risques de surdose sont accrus avec l'ingestion, nécessitant une prudence particulière pour les nouveaux utilisateurs. Il est recommandé de choisir des produits fiables et contrôlés, de commencer avec des doses faibles (5-10 mg de THC) en raison de la tolérance propre à chaque individu. (34)

En outre, le cannabidiol (CBD), le composé non psychoactif du cannabis, est de plus en plus populaire pour ses potentiels bienfaits thérapeutiques par son effet antagoniste des récepteurs.

Cependant, malgré sa popularité, le métabolisme et l'efficacité thérapeutique du CBD sont encore peu compris. Des médicaments à base de CBD, tels que Sativex (laboratoire ALMIRALL) et Epidiolex (GW pharmaceuticals) malgré qu'ils n'aient pas d'AMM sont sous ATC ou ACC, ils peuvent donc être délivrés sous conditions, pour traiter la schizophrénie et la maladie de Crohn. (34)

## **2. Description de la pharmacocinétique selon le modèle ADME**

La description de la pharmacocinétique selon le modèle ADME s'articule autour des processus d'Absorption, Distribution, Métabolisme, et Élimination. Ce modèle fournit un cadre conceptuel essentiel pour comprendre comment une substance, telle que le cannabis, interagit avec l'organisme humain à différents niveaux. (34)

**Absorption** : La phase d'absorption concerne la vitesse à laquelle le cannabis est assimilé par l'organisme. En raison de sa lipophile, le cannabis est rapidement absorbé. La biodisponibilité, qui représente la vitesse de passage du principe actif dans la circulation sanguine après métabolisme, est influencée par divers facteurs extrinsèques et intrinsèques comme la forme galénique, le sexe, l'activité physique, et l'âge du consommateur. (28)

**Distribution** Les molécules de THC et de CBD, étant lipophiles, peuvent traverser les membranes cellulaires par diffusion passive. Cette étape est essentielle pour comprendre la manière dont les cannabinoïdes atteignent divers tissus et organes, ainsi que leur stockage permanent dans les tissus. De plus, elles peuvent franchir la barrière hémato-encéphalique pour agir sur le système nerveux central. (35)

**Métabolisme** : Le métabolisme du cannabis est principalement orchestré par les enzymes hépatiques, en particulier les cytochromes P450, notamment les isoenzymes CYP3A4 et CYP2C19. Par exemple, le THC subit un processus oxydatif dans le foie, donnant lieu à des métabolites actifs et non actifs. Le CBD, lui, est métabolisé en divers composés, y compris le 7-hydroxy-CBD. (34)

**Élimination** : Cette phase concerne la suppression du cannabis de l'organisme. Pour le THC, cette élimination est lente, prenant entre 30 et 70 jours pour une élimination complète, avec une fraction excrétée dans les urines sous forme de THC-COOH. Des recherches effectuées par (1) Huestis et son équipe en 1998 ont calculé à partir des urines prélevées des témoins une demi-vie d'élimination comprise entre 44 et 60 heures. (34)

Comprendre la pharmacocinétique selon le modèle ADME permet d'appréhender comment le cannabis interagit avec le corps, de son absorption à son élimination, et fournit une base cruciale pour l'évaluation de son impact physiologique.

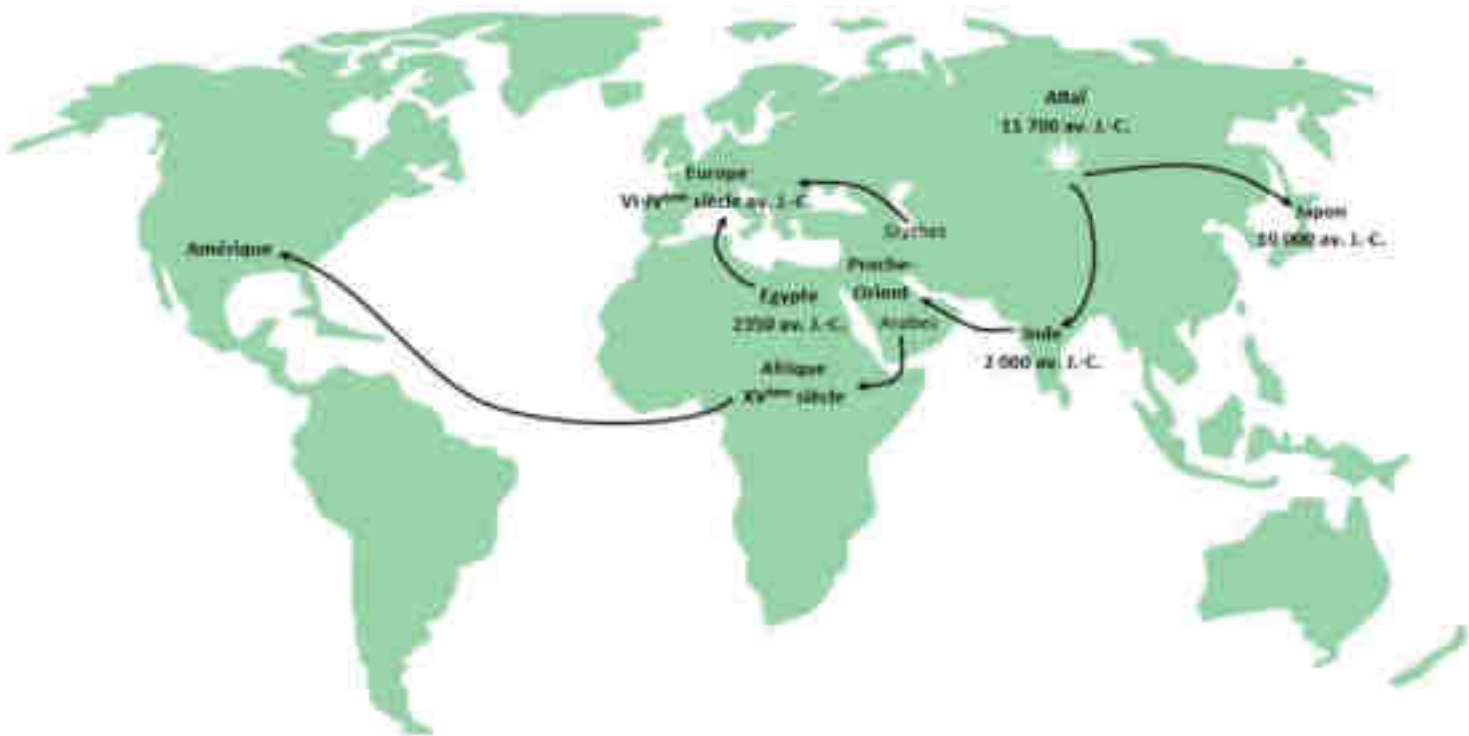
## **VI. L'histoire du cannabis**

### **1. Un usage ancestral**

Le cannabis, avec une histoire riche remontant à l'Antiquité, trouve ses racines dès l'ère néolithique. Son utilisation thérapeutique, bien qu'actuellement mieux comprise, est ancrée dans les pratiques médicinales depuis des millénaires, faisant de cette plante l'une des plus anciennes et des plus exploitées par l'humanité.

Bien que son berceau ne soit pas précisément déterminé, les cultures anciennes en Asie l'ont utilisé à des fins antalgiques et médicinales, attribuant également une signification religieuse à cette plante. L'usage spirituel du cannabis remonte à la période védique en Inde, où il était consommé rituellement, notamment dans des contextes religieux tels que les pratiques des nomades hindous. (41)





*Figure 12: Diffusion du cannabis à travers le monde (41)*

Des études paléobotaniques ont attestés la présence du cannabis il y a 12 000 ans de cela en Asie centrale, près des montagnes d’Altai. Le chanvre qui fait référence à une plante, riche en teneur en THC plus faible que celle du cannabis. (41)

Jadis, le chanvre était utilisé pour ses fibres dans la fabrication des cordages, ou des filets de pêche. Suite aux des différentes conquêtes territoriales successives, son usage a été détourné pour des fins thérapeutiques. En principe pour les bienfaits provoqués par sa consommation que l’on connaît de nos jours.

Des fossiles de fruits et de graines de chanvres datant de 10 000 ans ont été découverts attachés à des fragments de poterie sur l’île japonaise d’Okinoshima, fournissant les premières preuves de l’utilisation du cannabis par l’Homme, s’alignant sur d’autres indices concernant le peuple Jōmon. Cependant, malgré ces preuves les plus anciennes qui ont été trouvées au Japon, de nombreux scientifiques situent le berceau du cannabis en Asie centrale. En effet, des études archéologiques montrent que le chanvre était cultivé dès 4000 av. J.-C. dans le village de Pan-p’o en Chine ancienne pour ses fibres, comme nourriture, et à des fins médicinales et rituelles. En Chine antique, considérée comme le berceau de la consommation de cannabis, des preuves archéologiques datant de 4500 à 3750 avant notre ère suggère son utilisation à des fins spirituelles et religieuses, notamment dans la culture de Yangshao de la Vallée du fleuve Jaune. (41)

L'usage du cannabis s'est répandu à travers le monde, en Inde 2000 av. JC, en guise des vertus sacrées qui lui ont été consacrés. Connue comme étant la plante du bonheur, la légende raconte que cette plante procurait un sentiment de joie et de bonheur, utilisée dans de nombreux rituels religieux. Le cannabis doit sa diffusion en Europe grâce au peuple des iraniens. (41)

Hérodote (484-425 av. JC) aurait mentionné les rituels sacrés des Scythes liés au cannabis, et cette plante a été au cœur de grands rites religieux en Asie et en Europe anciennes.

Bien que des références au chanvre soient présentes dans la Bible, aucune mention explicite du cannabis n'y est faite. L'Occident a commencé à découvrir les applications médicales du chanvre au XIXe siècle, utilisant cette plante à des fins médicales bien avant l'avènement de la synthèse moléculaire, avec des médecins revendiquant les effets bénéfiques du cannabis, souvent administré par voie orale (44)

## **2. La découverte de l'identité moléculaire du cannabis**

La découverte de l'identité moléculaire du cannabis a été une étape cruciale dans la compréhension de cette plante. Initialement, les chercheurs supposaient que le *Cannabis Sativa* était un alcaloïde, en le comparant à d'autres molécules ayant des actions similaires telles que la morphine ou la cocaïne. Cependant, des analyses approfondies ont démontré que les principaux composés actifs étaient en réalité des terpènes. (44)

Parmi ces terpènes, le cannabinoïde le plus notable est le THC, présent à hauteur de 0.2% dans le chanvre industriel. (44)(45)

Les terpènes sont des huiles naturelles qui donnent au cannabis (et à de nombreuses autres plantes et fruits) leur arôme, leur couleur et leur saveur. Ces molécules, produites dans la résine de la plante de chanvre, protègent également la plante contre les insectes, les prédateurs et les champignons. De plus, les terpènes facilitent l'absorption des cannabinoïdes et peuvent modifier la sécrétion ou la destruction de la dopamine et de la sérotonine. Par exemple, le myrcène augmente la perméabilité des cellules. Ils ont également des propriétés thérapeutiques intrinsèques. Le chanvre contient plus de 100 types de terpènes. (33)

## **3. Une consommation en perpétuelle évolution**

Le succès mondial du cannabis a donné lieu à une révolution chimique et à l'émergence de drogues synthétiques visant à reproduire les effets euphorisants et les bienfaits procurés par la plante naturelle.

Malgré leur différence avec les végétaux, les cannabinoïdes synthétiques sont considérés comme des homologues à part entière, agissant sur le système endocannabinoïde. (44)

Au cours des trois dernières décennies, la diffusion du cannabis n'a cessé de croître, avec un taux d'expérimentation passant d'environ 12,7% en 1992 à près de 47% en 2023 en Europe. (46)

Cette tendance a ouvert la voie à l'entrée du cannabis récréatif sur le marché, représentant la catégorie la plus prédominante parmi les nouvelles substances psychoactives. Entre fin 2008 et fin 2018, pas moins de 189 cannabinoïdes de synthèse ont été identifiés sur le marché européen. (46)

## **VII. La découverte du cannabis synthétique**

### **1. Le pionnier du cannabis synthétique**

Jusqu'au XIXe siècle, la production de cannabis a du mal à prendre des appuis et à se développer. Mais en 1839, après des années d'investigation en Inde, le docteur Walter O'Shaughnessy publia un traité sur la marijuana dans lequel il expliqua la préparation et les propriétés de la teinture de cannabis.(48) Cette préparation commença par une extraction via un solvant d'un alcool. (49)

Cette publication a marqué la naissance d'une des premières techniques d'extraction avec solvant, introduite par ce chercheur. La méthode a rapidement suscité l'intérêt de la communauté médicale en Europe et aux États-Unis. (48)

L'histoire du cannabis synthétique commence en Israël dans les années 60, des millénaires après le succès du cannabis naturel. (50) La lutte pour la légalisation du cannabis en Israël a débuté en 1994, marquant le commencement d'actions significatives du monde scientifique pour permettre des recherches approfondies sur les cannabinoïdes. (51) Un comité d'experts scientifiques, présidé par le chercheur israélien renommé Mechoulam, considéré comme le père de la recherche sur le cannabis, examine la plante sous des angles macro et moléculaire. (51) (52)

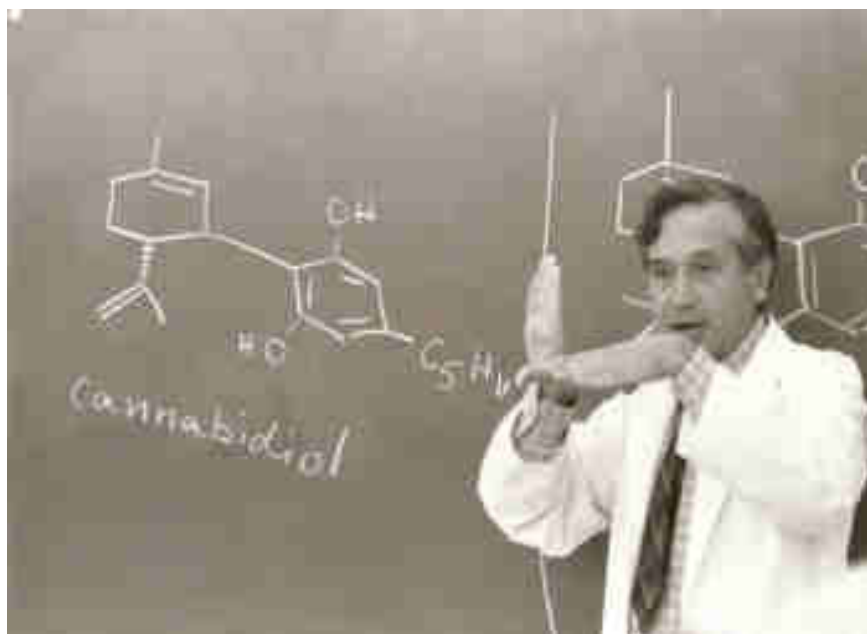
Plusieurs équipes supervisées par le chercheur Mechoulam comme précisé précédemment ont expérimenté le THC, mais les recherches ont été freinées en raison du « caractère réglementaire interdit » de la molécule. Cependant, les découvertes du système endocannabinoïde dans les années 80 et 90 ont ouvert de nouvelles perspectives en élucidant le mécanisme d'action du cannabis sur le corps humain.

## 2. Les Travaux de Mechoulam 1963/1964

Les travaux de Mechoulam ont probablement contribué au développement de médicaments synthétiques à base de cannabinoïde tels que le dronabinol, le nabilone et le cannabidiol, utilisés pour traiter diverses affections telles que les troubles rhumatologiques. La plupart de ces dérivés synthétiques sont créés en tant qu'alternative au cannabis naturel pour accroître le marché. En 1963, l'équipe de Mechoulam a obtenu 5 kilos de "haschisch" saisis en contrebande au Liban, essentiels à leurs recherches. (52) Le premier "cannabis synthétique" se présente sous forme d'un mélange de divers débris de cannabinoïdes synthétiques.

Les premiers essais, menés sur des souris, montrent les premiers effets bénéfiques du CBD et du THC. Les essais cliniques ultérieurs sont réalisés sur des patients épileptiques, démontrant des effets spectaculaires du traitement au CBD sur les crises épileptiques, avec une réduction significative ou une élimination des crises en moins de trois mois de traitement. Malgré ces résultats prometteurs, la recherche n'a pas persisté, probablement en raison de la stigmatisation et de l'image négative associée au cannabis de l'époque. (53) (54)

Il est indéniable, que le professeur Mechoulam a été conscient du temps passé durant sa vie dans la recherche du cannabis médical et de ses conséquences néfastes pour le corps humain. Sa contribution à la recherche expérimentale lui a permis de recevoir le prix israélien des sciences exactes. (50) (52)



**Figure 13: Raphael Mechoulam le père de la recherche des cannabinoïdes (55)**

### **3. La Découverte de la Synthèse Chimique du CBD en Israël**

En 1964, Mechoulam et ses collègues détaillent l'isolement des tétrahydrocannabinols et réalisent une synthèse partielle par échafaudage moléculaire des dérivés isolés. L'échafaudage moléculaire, utilisé en chimie organique, est une méthode de construction progressive de molécules complexes. (52) (56) Cette approche implique l'ajout réactionnel progressif de fragments d'autres composants ou molécules, étape par étape, constituant ainsi une méthode fréquemment employée dans la recherche pharmaceutique et le développement de nouveaux médicaments (52) (56)

Les activités scientifiques pionnières de Mechoulam ont déclenché une révolution dans la synthèse des cannabinoïdes synthétiques, avec une publication influente qui a marqué les domaines de la chimie et de la biologie des cannabinoïdes. Avant cela, Fahrenholtz et ses collègues avaient tenté, sans succès, d'obtenir des énantiomères du THC pur. (57)

Trois ans après la publication initiale des professeurs Mechoulam et Gaoni,(52) la première synthèse entièrement stéréosélective de (-)-trans- $\Delta^8$ -THC a été décrite par ces mêmes chercheurs(52)(54). Puis de nombreuses voies de synthèse ont succédé pour finalement aboutir à la synthèse des cannabinoïdes synthétiques.

### **4. Les méthodes de synthèse du cannabis synthétique**

En principe, la méthode de fabrication de cannabis semi-synthétique est la plus populaire pour ses avantages économiques.

La première des méthodes et la plus prisée est l'hémi synthèse.

L'hémi synthèse est souvent associée à une légère modification d'une molécule naturelle initiale extraite de la plante dans le but de faire acquérir à une molécule naturelle des propriétés qu'elle n'avait pas au départ. De plus l'hémi synthèse permet de limiter les étapes de fabrication contrairement à une synthèse purement chimique. (58) Elle découle d'une réaction chimique à partir d'une molécule naturelle.

La deuxième méthode est la fabrication de cannabis entièrement synthétique à base de produits et de réactions purement chimique sans l'intervention d'un extrait de plante ou de composé naturel.

Ces deux approches chimiques sont utilisées pour produire du cannabis, et d'autres méthodes sont également explorées en raison de la complexité de l'obtention du cannabis synthétique.

Le *Cannabis sativa* L est une source importante et médicalement significative de métabolites spécialisés. Bien que plusieurs molécules bioactives aient été extraites de différents chémotypes,

La complexité de l'obtention du cannabis synthétique a stimulé le développement et l'exploitation de nombreuses approches de synthèse. Diverses méthodes pour optimiser la production de métabolites spécialisés, telles que la co-expression, l'ingénierie enzymatique et l'ingénierie des voies, sont explorées. Une des approches exploitées est également la synthèse de composants chimiquement similaires au THC. (58) (59)

## VIII. La botanique du cannabis

### 1. Classification botanique du cannabis

Le Cannabis fait partie de la famille des *Cannabacées* qui inclut d'autres plantes tel que le houblon.

Il existe principalement trois espèces de *Cannabaceae* dans l'ordre des urticales, comprenant :

- *Cannabis sativa*, qui contient des niveaux élevés du composé psychoactif  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC),(60)
- *Cannabis indica* Lam
- *Cannabis ruderalis* Janisch, aux caractéristiques intermédiaires.

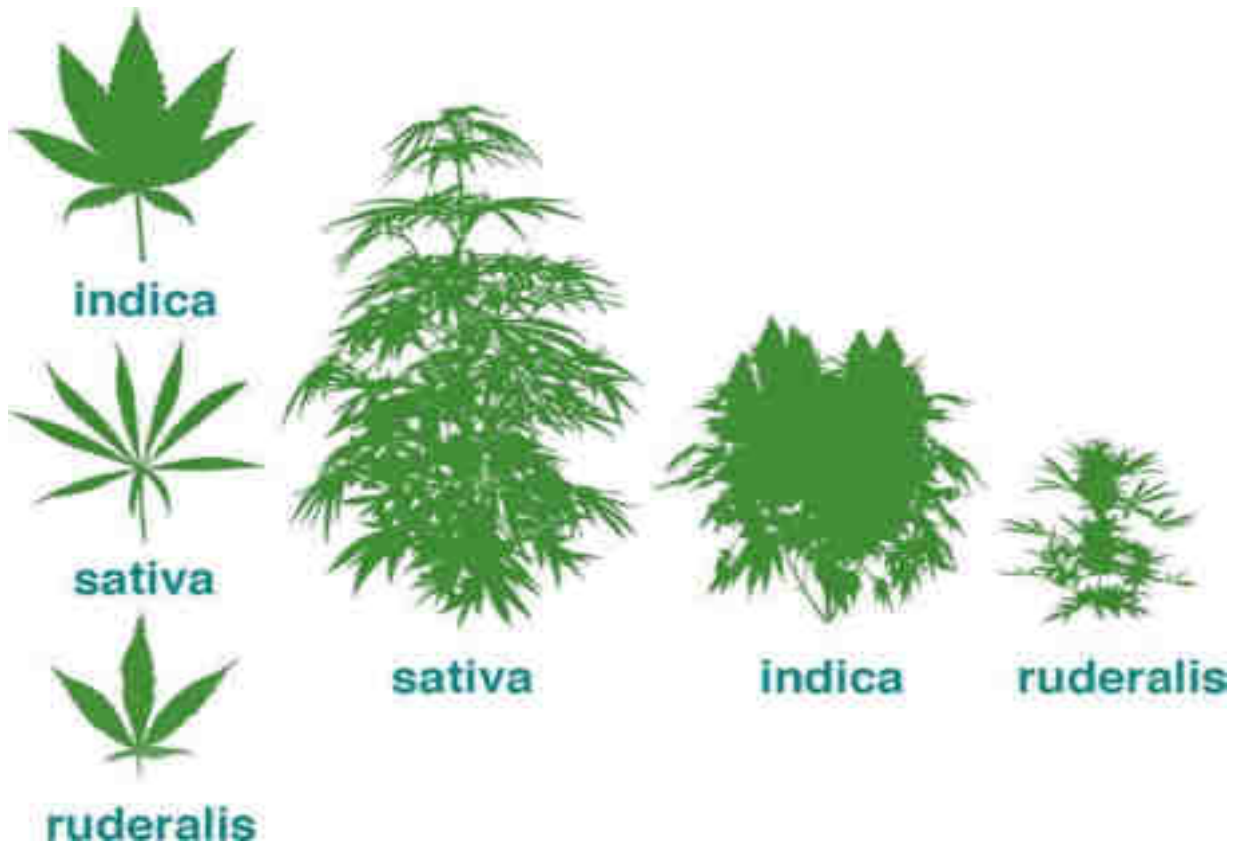
Ces espèces peuvent se croiser, donnant naissance à de nouvelles espèces croisées et à des hybrides.

Les distinctions chimiques et morphologiques utilisées pour classifier le cannabis ne sont pas toujours claires et peuvent varier dans un même environnement.

Les récentes avancées en botanique cherchent à explorer la chimie et la génétique des plantes afin de déterminer leur véritable classification au niveau du genre et de l'espèce. Cette approche pourrait être particulièrement utile pour différencier la marijuana du chanvre industriel. (33) (34)

Actuellement, la classification repose essentiellement sur le chémotype, où les cultures à faible teneur en THC sont catégorisées comme "chanvre" et ceux à forte teneur en THC comme "marijuana". Malgré cela, en dehors des classifications générales souvent interchangeables de « marijuana » et « chanvre », peu de distinctions ont été établies. En théorie, la génétique pourrait résoudre cette question. Après tout, la composition génétique définit les caractéristiques de tous les organismes vivants.

En général, les plantes *Indica* ont une teneur en CBD plus élevée que celle en THC, tandis que les variétés *Sativa* ont une teneur en THC plus élevée que celle en CBD. (61)(62) Toutefois, en raison du croisement des deux variétés, il existe des souches hybrides et donc des variétés Indica à forte teneur en THC.



**Figure 14: Les espèces botaniques du cannabis (63)**

Les variétés botaniques de cannabis sont multiples, ces variétés sont développées par les chercheurs bien qu'il existe plusieurs variétés malgré que la plus connue soit la forme de *Cannabis Sativa*. L'espèce rudéralise est une espèce hybride incluant les deux catégories : sativa et indica pour former le Cannabis rudéralis. (63)

La variété *Indica* est une espèce qui en principe provient de l'Inde, comme la référence à son nom. Plus précisément cette variété pousse entre de la région d'Inde et l'Afghanistan. Ce sont des espèces reconnues pour leurs effets relaxants et méditatifs profonds. (63)

Une étude canadienne : le club compassion de Montréal a rapporté d'après ses résultats que les espèces *Indica* et *Afghani* étaient recommandé d'utiliser le soir car ils agissent sur le plan physique comme analgésique, ou sédatif via le CBD, alors que les espèces *sativa* agissent sur le plan cognitif, ils sont déconseillés aux personnes souffrant de troubles psychologiques ou anxiogène.

Malgré les variétés de cannabis existants, les preuves scientifiques et cliniques actuelles ne sont pas suffisantes pour confirmer qu'une souche particulière est plus bénéfique qu'une autre pour un état pathologique spécifique. La majorité des données disponibles sur les effets du cannabis, qu'il soit fumé ou vaporisé, proviennent d'études cliniques sur des consommateurs récréatifs. (63)

En revanche, il existe beaucoup moins d'informations issues d'études cliniques sur des patients utilisant le cannabis à des fins médicaux. Ces études médicales publiées sont rares et souvent limitées par une courte durée et des cohortes de petite taille.

Les variétés hybrides *Sativa-Indica* résultent du croisement et de la manipulation de deux plantes différentes. Avec la professionnalisation de la culture du cannabis et la demande croissante des consommateurs, les cultivateurs cherchent constamment à produire des plants de qualité combinant les effets de chaque variété. Une hybridation réussie permet généralement de réunir les meilleures caractéristiques des deux plantes, offrant ainsi une expérience optimale aux consommateurs.

Les espèces d'hybridations possibles obtenues par croisement des variétés de cannabis :

*Sativa X sativa* : Deux espèces de *sativa* peuvent se croiser ensemble et donner une nouvelle espèce

*Indica X indica* : deux espèces de *Indica* peuvent se croiser pour former une nouvelle espèce

*Sativa X indica* : C'est une espèce nouvelle issue des deux mais à prédominante *Indica*.

Cependant, il possède des traits des deux types de cannabis. Cela pourrait par exemple être une plante haute avec des têtes violette (63)



#### a) L'espèce *ruderalis*

Cette une plante qui pousse hors culture, un de ses caractéristiques principales est un taux faible en THC et un taux élevé en CBD, une petite taille, une résistance accrue face aux climats les plus rudes mais aussi une capacité d'auto-floraison.

Avec le développement des produits à base de CBD, les producteurs cherchent à utiliser leurs connaissances et à modifier les espèces afin d'avoir des souches hybrides avec des taux de cannabidiol élevé qui est le composant majeur recherché mais en étant en règle par rapport aux limites imposés par la loi. (64)

## 2. Aspects macroscopiques

Le cannabis peut-être une plante dioïque ou unisexuée, avec des fleurs mâles et femelles portées par des plants différents. La pollinisation des fleurs femelles se fait par le vent ou des insectes.

L'espèce du genre *Cannabis* est une plante annuelle qui présente une tige dressée raide, simple

Les plantes mâles, avec des étamines, sont généralement plus grandes mais moins robustes que les femelles, qui ont des pistils. Les tiges mesurent entre 0.2 et 6 mètres de hauteur, et le degré de ramifications dépend de divers facteurs tels que les conditions climatiques, les facteurs héréditaires ou encore les méthodes de culture. Les feuilles sont souvent opposées, pétiolées, à 5-7 segments lancéolés ou acuminés, dentées. Les fleurs du cannabis sont vertes, avec des périanthes enroulés. (33) (64)

Chaque fleur mâle comprend cinq sépales pubescents d'un vert blanchâtre, mesurant environ 2 à 4 mm de long, composés de filaments. Plusieurs facteurs influencent la croissance et la morphologie du cannabis, notamment les conditions de culture, le croisement des plants mâles et femelles, la production en intérieur ou en extérieur (pH, luminosité, espace, température), l'utilisation d'hermaphrodites poussés artificiellement, et le clonage. (64)

#### a) Le *Cannabis Sativa*

Le *cannabis Sativa* a une taille majestueusement grande et quelque peu allongée. Les fleurs commencent à fleurir aux niveaux des nœuds et se répandent progressivement sur toutes les tiges. Une concentration plus élevée en tétrahydrocannabinol (THC) et moins de cannabidiol (CBD) est cependant retenue sur cette espèce de cannabis. Le soleil est un facteur important qui peut être responsable d'une plus grande présence de THC (64)

## b) Le *cannabis Indica*

*Indica* arbuste plus compact et plus épais, le feuillage est vert foncé, plus de branches latérales et à avoir une croissance plus dense, ces croissances florales sont plus lourdes, une source de cannabinoïdes riche en THC, CBD et CBN. (64)

## c) Les trichomes glandulaires

Les trichomes, densément répartis sur la surface végétale, sont des excroissances épidermiques ressemblantes à des poils. Ces structures favorisent l'effet repoussant des bactéries et jouent un rôle clé dans la production de divers concentrés de cannabis tels que le Shatter, l'huile, le haschisch et la Wax. Les trichomes non glandulaires sont présents en petites quantités sur les jeunes pousses du cannabis. Ces derniers deviennent plus abondants à mesure que la plante vieillit, et ils nécessitent une loupe pour être observés. (33) (64)

Lorsqu'on observe au microscope binoculaire avec un grossissement de 20  $\mu\text{m}$  ou 40  $\mu\text{m}$ , deux types de trichomes non glandulaires se distinguent : les trichomes non glandulaires rigides et incurvés, sont composés d'une seule cellule. Leur sommet pointu présente une surface en forme de griffe d'ours, pouvant contenir des cristaux de carbonate de calcium appelés cystolithes.

Les trichomes capitulum-tiges, plus volumineux, fournissent la majeure partie de la résine, du THC et d'autres cannabinoïdes, concentrés dans la tête apicale au sommet des trichomes. Ces trichomes jouent un rôle essentiel dans la production des composés psychoactifs caractéristiques du cannabis (33)

### **3. Aspect Moléculaire du CBD et du THC : Une Dissemblance Cruciale**

La divergence fondamentale entre le CBD et le THC réside au niveau de leur structure moléculaire, engendrant des effets distincts sur l'organisme. Bien que leurs structures soient chimiquement proches, les impacts sur le psychisme varient significativement. Notamment, le THC induit des effets psychoactifs, ce qui n'est pas le cas du CBD. Cette caractéristique essentielle motive la recherche à explorer diverses voies de synthèse et d'extraction chimique, visant à isoler spécifiquement le CBD. (33) (62)

## **IX. Impacts du Cannabis sur les Fonctions Corporelles**

A des doses élevées, le cannabis exerce une influence sur l'ensemble des fonctions biologiques. Ces effets sont principalement de nature toxicologique non spécifique sur le plan pharmacologique. Les effets sont dépendants des facteurs intra individuelles et des facteurs interindividuelles. (33)(34)

### **1. Action sur le système Respiratoire**

La relation entre les effets respiratoires et le cannabis, qu'il soit naturel ou synthétique, est complexe, en raison de sa consommation souvent associée au tabac. En effet cette molécule entraîne sur l'arbre respiratoire une action cancérigène bien connue pour ses effets délétères sur le corps humain dus à la nicotine. (65)

### **2. Risques Respiratoires (toux chroniques, irritation de la muqueuse)**

L'usage régulier de cannabis constitue un facteur de risque de bronchite chronique. Bien que l'inhalation de la fumée de cannabis est associée à des risques tels que la toux chronique et l'irritation de la muqueuse. Les études épidémiologiques ne montrent pas de lien significatif avec l'obstruction bronchique caractéristique de la BPCO. Cependant, l'utilisation de cannabis peut accroître le risque de sifflements thoraciques et/ou le développement de l'asthme. (33) (65)

Les particules fines de cannabis, en fonction de leur taille, peuvent atteindre les alvéoles pulmonaires, déclenchant des réactions inflammatoires et des oxydations cellulaires. (66)

Des mécanismes d'action partiellement élucidés mettent en évidence le rôle biologique des particules ultrafines ( $<0.1\mu\text{m}$ ), susceptibles de franchir librement la barrière pulmonaire. Ces particules peuvent également absorber des allergènes, provoquant des crises chez les asthmatiques. Les risques liés aux cannabinoïdes de synthèse, récemment introduits, comprennent des pneumopathies sévères et une dépression respiratoire significative.

Une méta-analyse récente (Ghasemiesfe M., Ravi D., Vali M., Korenstein D., Arjomandi M., Frank J systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.*) a démontré que la consommation de cannabis est associée à une prévalence augmentée de la toux, (RR = 3,4), de sifflements thoraciques (RR = 2,8), de dyspnée (RR = 1,6) et de "bronchite chronique" (RR = 2). (67)

Il est crucial de noter que le tabagisme simultané constitue un facteur de confusion comme évoqué précédemment. Cette méta-analyse ne précise pas toujours la distinction entre les consommateurs exclusifs de cannabis et ceux qui consomment également du tabac.

### 3. Action sur le glaucome

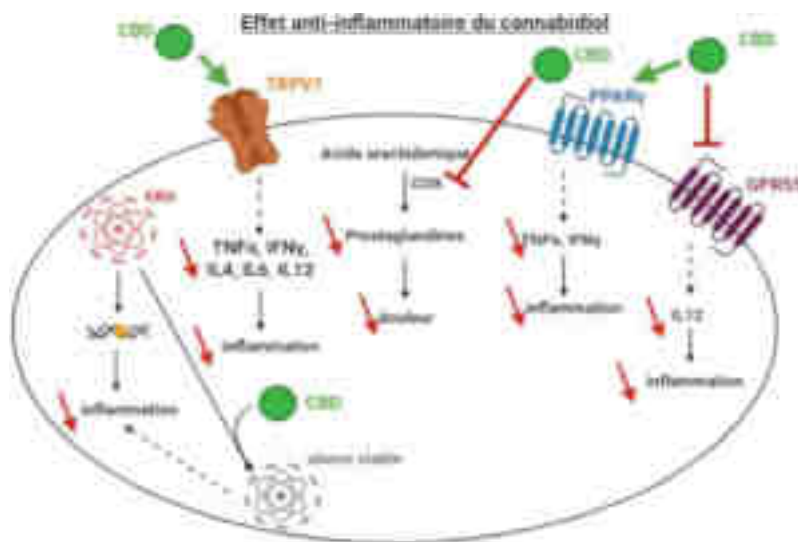
Après la cataracte, le glaucome est l'une des principales causes de cécité. Le cannabis, connu pour son action vasodilatatrice et anxiolytique, est également étudié pour sa potentielle action hypotenseur artérielle, suggérant des actions thérapeutiques pour traiter le glaucome. Des recherches des années 1970 indiquent que le cannabis, associé au THC, pourrait réduire la pression intraoculaire par administration orale, intraveineuse ou par inhalation. (33)

### 4. Activité anti-inflammatoire

- Action sur les Lymphocytes T : le THC diminue la prolifération des lymphocytes T, agissant comme un modulateur du système immunitaire, à la fois in vivo et in vitro. Le THC présente des effets immunosuppresseurs sur les macrophages, les neutrophiles, et réduit la prolifération des lymphocytes T, jouant un rôle essentiel. (33)
- Action sur les Cytokines Pro-inflammatoires : le THC, agissant sur les récepteurs CBD, a une influence sur le système immunitaire en inhibant la production de neurotransmetteurs excitateurs comme le glutamate et de cytokines pro-inflammatoires. Des études suggèrent que le cannabis pourrait être efficace contre des bactéries résistantes aux antibiotiques, telles que le *Streptococcus* doré.

Les cytokines inhibitrices TGF et IL-10, impliquées dans la douleur et l'inflammation, voient leur sécrétion inhibée par l'action du CBD sur les récepteurs cannabinoïdes. (68) Ces facteurs humoraux participent à la fonction suppressive des lymphocytes T régulateurs et jouent un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie, contribuant ainsi à la diminution des effets douloureux. (33) (68)

Le CBD diminue la synthèse des facteurs humoraux IL-10, IL-6 et TGF, offrant un potentiel thérapeutique dans la modulation des réponses inflammatoires. Cependant, l'action du THC seul ne semble pas suffisante pour réduire la synthèse des cytokines pro-inflammatoires, comme indiqué dans une étude. (33)(68)

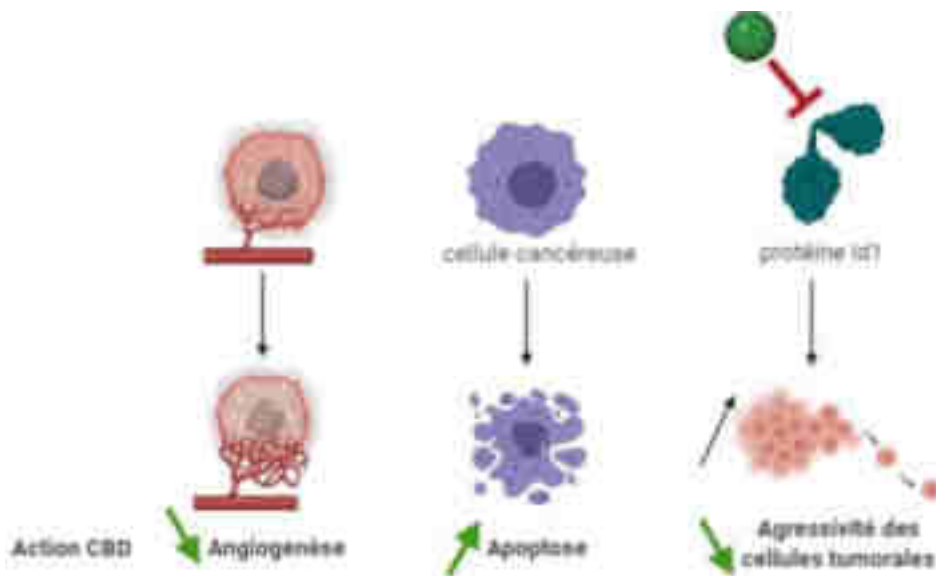


**Figure 15: Les actions anti inflammatoires des composants organiques du THC et du CBD (33)**

### 5. Activité anti-cancéreuse

Le CBD stimule la cellule et les signalisations intracellulaires du cycle cellulaire en activant la signalisation mTOR et l'autophagie cellulaire, favorisant ainsi l'apoptose des cellules cancéreuses. Il améliore la génération de radicaux libres, toxiques pour les cellules, ce qui conduit à la mort cellulaire. De plus, le CBD induit l'augmentation de l'expression de l'adhésion intercellulaire 1 (ICAM-1). (69)

Le CBD est reconnu pour inhiber la libération du glutamate dans l'environnement extracellulaire. Le CBD a empêché glutamate d'atteindre les métastases voisines de mélanome, freinant ainsi leur prolifération. Pour vérifier la spécificité de cet effet, il a été démontré que le récepteur CB1 localisé sur d'autres types de neurones, non glutamatergiques, n'avait pas d'impact sur la prolifération des métastases



*Figure 16: Action du cannabis sur les cellules cancéreuses (33)*

## 6. Troubles psychiatriques

Le cannabis, qu'il soit synthétique ou naturel, est associé au développement de troubles psychotiques comportementaux et physiologiques tels que la schizophrénie et la paranoïa. Bien que les mécanismes neurobiologiques restent peu connus, les statistiques suggèrent que le cannabis pourrait être impliqué dans environ 50% des troubles psychotiques, nerveux et schizophréniques observés chez les patients. (18) (34)

## 7. Action sur le système cardiovasculaire

Le cannabis semble exercer une action sur les récepteurs GPR55, considérés comme le troisième type de récepteurs des cannabinoïdes, présents dans tout le corps. La stimulation de ces récepteurs sur les vaisseaux périphériques serait à l'origine de l'action vasodilatatrice. (70) En revanche, le THC, un composant du cannabis, peut accélérer le rythme cardiaque peu après sa consommation. Bien que les effets ne soient pas entièrement élucidés, une corrélation entre la consommation accrue de cannabis et les risques vasculaires est suggérée (71).

Le CBD, quant à lui, est associé à une hypotension orthostatique et à une légère augmentation de la tension artérielle. Au début de la consommation, le cannabis peut provoquer une légère augmentation de la pression artérielle. Toutefois, chez certains consommateurs réguliers, la pression peut chuter, entraînant des effets hypotenseurs à long terme, ce qui pourrait être risqué en cas de changement brusque de position (hypotension orthostatique).

Les effets des cannabinoïdes sont probablement médiés par des récepteurs non neuronaux, participant ainsi à l'homéostasie générale du corps humain en modulant diverses fonctions vasculaires. Dans une recommandation récente, l'Association américaine de cardiologie (American Heart Association) conseille de ne pas consommer de produits à base de cannabis par combustion ni parvaporisation en raison d'un possible risque pour la santé cardiovasculaire. De plus, elle appelle à examiner de près les tendances d'utilisation du cannabis chez les jeunes et les populations à risque élevé(71)

Des recherches indiquent que le cannabis pourrait provoquer une vasoconstriction (rétrécissement des vaisseaux sanguins), augmentant ainsi le risque de spasmes coronariens (rétrécissement soudain des artères du cœur) qui peut entraîner une angine de poitrine ou, dans des cas plus graves, un infarctus du myocarde (crise cardiaque).

## **8. Action sur l'Appareil Reproducteur**

### **a. Action sur l'appareil reproducteur féminin**

Les études cherchent à évaluer les effets du cannabis à différents stades de la grossesse, y compris la préconception et le début de la grossesse. Cependant, ces analyses sont complexes pour des raisons éthiques, car de nombreuses expériences thérapeutiques excluent les femmes enceintes en raison des risques tératogènes probables. (72)

Le suivi biologique des biomarqueurs a permis d'analyser l'impact du cannabis sur la sécrétion des hormones folliculostimulantes (FSH) et lutéinisantes (LH). Les tests effectués durant la grossesse ont évalué les concentrations de tétrahydrocannabinol THC (73)

### **b. Une Étude Cohorte Observée à Marseille**

La recherche scientifique sur l'usage du cannabis pendant la grossesse et le post-partum est limitée en raison de contraintes éthiques. Toutefois, une étude cohorte menée à Marseille en 2016 a jeté un éclairage sur cette question. Selon le rapport de l'enquête périnatale de 2016, regroupant un vaste échantillon de parturientes, 2,1 % des femmes ont admis avoir consommé du cannabis pendant la grossesse. Même si le risque addictif du cannabis est moindre par rapport à certaines substances illicites, il reste néfaste lorsqu'il est consommé pendant la grossesse (74)

Une autre enquête menée en France en 2010 sur près de 14 000 femmes a révélé que le taux

d'accouchement prématuré avant 37 semaines était plus élevé chez les consommatrices de cannabis (10,9% contre 5,3%). De plus, le taux de très grande prématurité chez les utilisatrices était de 1,3% contre 0,5%. Ces risques semblent augmenter proportionnellement à la fréquence de la consommation.

(74)



### c. Action sur l'appareil reproducteur masculine

Comme mentionné précédemment, le cannabis agit sur le corps humain par l'intermédiaire du système endocannabinoïde (SEC). Bien que présent dans divers tissus nobles du cerveau (système limbique, noyau accumbens), sa concentration au sein des testicules est limitée. De nombreuses études confirment qu'une consommation régulière de cannabis peut entraîner, dans les cinq ans suivants, une diminution significative de la spermatogenèse. (75)

## X. Développement du marché des substances psychoactives synthétiques

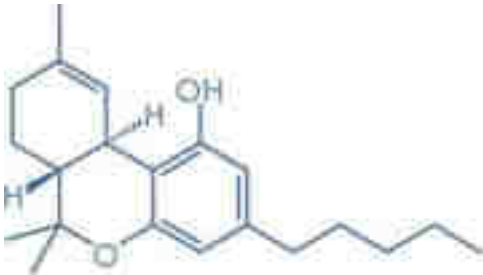
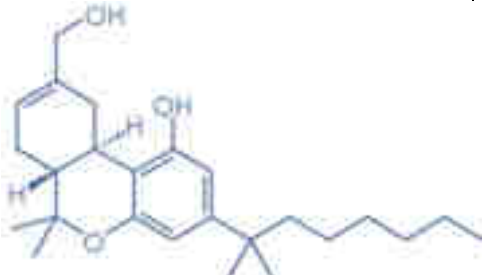
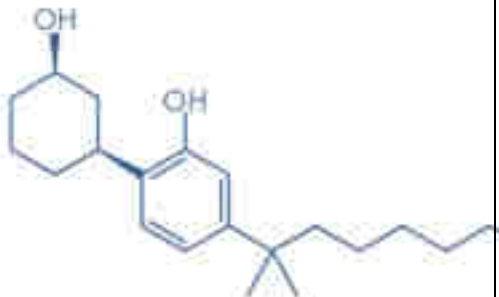
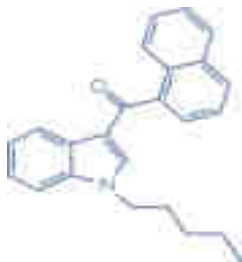
Les données prometteuses du cannabis ont poussé de nombreux chercheurs à étudier les attentions cliniques du cannabis, ainsi que l'ensemble de ses caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques.(76)

Les connaissances sur les divers usages médicaux des cannabinoïdes sont très variées, mais les recherches commencent à s'accumuler. En 2012, plus d'une centaine d'essais cliniques contrôlés, menés par des institutions gouvernementales ou scientifiques (comme le Comité des Sciences de la Chambre des Lords Britannique ou l'Institut de Médecine des États-Unis), étaient répertoriés sur le site de l'Internationale Arbeitsgemeinschaft Cannabis als Medizin, une association exclusivement réservée aux médecins et chercheurs. (39)

Le nombre de publications dédiées aux cannabinoïdes retrouvés en principe sur PubMed a plus que doublé depuis le début du siècle (39), actuellement on compte plus de 13 000 références sur le cannabis synthétique. Dont parmi les références, un grand nombre décrivent les études cliniques : l'innocuité et la sécurité associées à l'usage du cannabis synthétique.

### 1. Une nouvelle gamme de molécules de cannabis synthétique mises sur le marché

Parmi ces molécules récréatives, on retrouve des noms tels que JWH-018, le premier cannabis synthétique découvert, et son dérivé fluoré AM-2201, présentent une meilleure biodisponibilité. Ces composés présentent des caractéristiques physico-chimiques similaires à celles des molécules naturelles du cannabis. (77)

<p>Structure moléculaire : <math>\Delta^9</math>-THC</p>  <p>Formule moléculaire : C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub> (31)</p>	<p>Structure moléculaire : HU-210</p>  <p>Formule moléculaire : C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub></p>
<p>Structure moléculaire : CP-497-48</p>  <p>Formule moléculaire : C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub></p>	<p>Structure moléculaire : JWH-018</p>  <p>Formule moléculaire : C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>NO</p>

**Tableau 2: Structures moléculaires des composants cannabinoïdes synthétiques (31)**

## 2. Les molécules de synthèse utilisées à des fins thérapeutiques

Dans l'industrie pharmaceutique, des éléments incontournables, tels que la recherche expérimentale, les essais cliniques sont déployés pour obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) des molécules synthétiques. L'évaluation de la pertinence du cannabis médical en France à travers des expérimentations fait par l'ANSM ont permis d'aboutir à quatre médicaments dérivés synthétiques. (78)

Ces quatre médicaments dérivés de cannabinoïdes de synthèse et d'un extrait pur de cannabis (cannabidiol ou CBD) (78) sont autorisées en France dans certaines pathologies, sous des conditions

strictes de prescription médicale. Actuellement, aucun des cannabinoïdes de synthèse n'est sous le contrôle international conformément aux conventions des Nations unies sur les drogues. De nouvelles molécules émergent soit par héli synthèse, soit en tant que molécules en accès compassionnel (ACC) anciennement ATU (79), intégrées dans des protocoles temporaires d'expérimentation pour des patients dont les effets thérapeutiques sont encore en cours de recherche clinique. (80) (81)

### **3. Le cannabis utilisé en accès compassionnel (ACC) ou en accès clinique précoce (ACP)**

#### **a. Les médicaments de synthèse à forts potentiels thérapeutiques**

Des médicaments de synthèse, analogues du THC sous forme de gélule, sont disponibles depuis environ vingt ans, bien qu'ils n'aient jamais été commercialisés en France. Leur utilisation est limitée au traitement de l'anorexie (uniquement pour Marinol) et des vomissements sévères causés par le cancer, le VIH ou leurs traitements (chimiothérapie, radiothérapie) comme Cesamet. (81)

#### **b. Les programmes thérapeutiques observés en France**

Plusieurs facteurs ont poussé l'ANSM à mettre sur le terrain des expérimentations pouvant conduire d'ici quelques temps à une mise sur le marché du cannabis médical en France. Le comité scientifique dédié à l'ANSM se base sur trois critères pour conclure sur : (78)

- L'efficacité et la pertinence de l'usage du cannabis à des fins thérapeutiques : (79)

Des données scientifiques convergentes, La demande grandissante des patients et des professionnels de santé et enfin son usage dans un grand nombre de pays européen. (80)

En 2019, l'assemblée nationale en France a approuvé une expérimentation de l'usage du cannabis à des fins thérapeutiques, initialement prévu pour 2 ans.

L'expérimentation permet d'évaluer dans des conditions réelles une nouvelle politique. (81)

En 2022, l'ANSM a transmis les trois programmes sur l'expérimentation du cannabis médical en France. (Ordre national des pharmaciens) cette étude concerne 3000 patients recensés pour une durée de 2 ans et repose sur 200 structures de références volontaires sélectionnées par l'ANSM, qui suivront les patients. Ainsi que les PUI reconnues comme des structures de référence autorisées à cette expérimentation permettent au patient de choisir, son lieu de dispensation rétrocedée Mais ces programmes sont définis pour des actions thérapeutiques cardiologie, neuronales, inflammatoires

Les indications sont les suivantes : traitements des douleurs neuropathiques, traitement de certaines formes d'épilepsies, certains symptômes conséquences de la chimiothérapie, utilisation en soins palliatives. (78) (81)

Le rapport d'évaluation du registre de suivi de l'expérimentation a examiné la faisabilité du circuit de prescription et de délivrance ainsi que la collecte des données d'efficacité. Les effets bénéfiques médicaux du cannabis sont encore trop associés au THC et à une balance bénéfice / risque trop défavorable. Mais les effets néfastes psychotropes ne préjugent en rien tout le bénéfice médical observable. Ces éléments démontrent la complexité de la compréhension de l'usage des phytocannaïboïdes. (80) En Europe ils n'ont pas obtenu les parts du marché escompté, en plus la commercialisation n'a été autorisée que dans certains pays.

A travers le rapport rendu, les autorités concluent que la mise à disposition du cannabis médical est réalisable et sécurisée. Les données d'efficacité sont encourageantes, notamment pour les douleurs neuropathiques et la spasticité, bien que peu de médecins généralistes participent (10 % des patients).

Le rapport de pharmacovigilance et d'addictovigilance, réalisé par le CRPV (centre régional de pharmacovigilance) et le CEIP (centre d'évaluation et d'information sur les pharmacodépendances) de Lyon est discuté avec l'ANSM, pour montrer un profil de sécurité attendu et conforme. Peu d'effets indésirables graves ont été rapportés, avec une surveillance particulière sur les troubles neurologiques, psychiatriques, gastro-intestinaux, cardiovasculaires et le risque d'interactions médicamenteuses. (78)

Enfin, une enquête d'opinion montre que les patients sont satisfaits de leur prise en charge (note : 8,2/10) et 93 % sont favorables à la généralisation, y compris ceux ayant arrêté l'expérimentation.

En résumé trois facteurs, sont à l'origine de la réflexion de l'ANSM sur la faisabilité de la mise à disposition du cannabis médical en France : des demandes grandissantes, des données scientifiques convergentes, l'usage du cannabis dans de nombreux pays en Europe, et dans le monde. (78)

### c. Le Dronabinol/Marinol ( $\Delta$ 9-THC synthétique)

Dronabinol (le principe active) Marinol® est un médicament à base de  $\Delta$ 9-THC synthétique prescrit pour atténuer les nausées et les vomissements liés à la chimiothérapie anticancéreuse et stimuler l'appétit. Le médicament Marinol® est soumis à une autorisation d'accès précoce avec des demandes annuelles limitées à quelques centaines de patients.

Le Dronabinol est prescrit en ACC dans les traitements des douleurs neuropathiques en troisième ligne après échec des traitements de première et deuxième ligne. Autrement dit son usage est rarissime. La posologie se fait de manière croissante par voie per os : 2.5 mg, 5mg et 10mg. En France, seulement la posologie 2.5mg est disponible. (81)

#### d. Epidiolex® (CBD)

Autorisé comme traitement adjuvant dans le cadre d'un accès compassionnel sous une dérogation temporaire et nominative d'utilisation strictement encadré, l'Epidiolex® est utilisé pour la prise en charge de certaines formes rares et sévères d'épilepsie chez les enfants.

Les données d'études cliniques suggèrent une posologie de cannabis (huile de CBD de 98 à 99%)(8) dont on commence avec une dose croissante de 2 à 5mg/kg puis la dose est augmentée jusqu'à 25mg/kg selon la tolérance du patient.(80)(82)

#### e. Le Nabilone (THC synthétique)

C'est un analogue du Dronabinol mais commercialisé sous le nom de Cesamet en Angleterre et au Canada.

Autorisé comme traitement des nausées et des vomissements, sous forme de capsule en seconde intention. La monographie du Nabilone publié par les divers organismes de santé comme la FDA (food and drug administration) aux états Unis ou la EMA (agence européenne des médicaments) est régulièrement mis à jour.

L'agence « Health Canada » fournit également des monographies de médicaments pour les produits approuvés au Canada. Ceci dit, Nabilone est commercialisé sous le même nom au Canada. (83)

Les instances conseillent deux administrations par jour de 1 à 2 mg par voie orale dans le cadre de nausées (84) ou des vomissements sévères provoqués par les chimiothérapies lorsque les traitements précédents ont échoué. Tout comme le Marinol®, il peut être prescrit via une autorisation d'accès compassionnel (ex-ATUn). (84)

Ce traitement existe sous forme de capsules de 0.5 et 1mg. Les effets indésirables les plus fréquemment cités durant les essais cliniques sont la perte de vigilance (66%), les vertiges (58.8%). (34)

#### f. Sativex®

Sous forme d'aérosols pour des pulvérisations buccales, le Sativex® a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2014 pour le traitement symptomatique d'appoint des manifestations de la spasticité liée à la sclérose en plaques chez des patients insuffisamment soulagés par les traitements anti-spastiques classiques. (80) Bien que présenté comme révolutionnaire, son service médical rendu (SMR) a été jugé "insignifiant," son prix excessif, et son taux de remboursement fixé à 15%.

En raison de désaccords sur le prix, il n'a jamais été commercialisé en France malgré la persistance des laboratoires (34). C'est une vaporisation qui contient pour 100 uL, soit 2.7mg de THC et 2.5 mg de CBD. La formulation contient des cannabinoïdes, des terpénoïdes et des flavonoïdes qui contribuent à l'unicité du produit même. (33)(34)

#### 4. Présentation des compositions des dérivés du cannabis



Figure 17: Traitements thérapeutiques à base de cannabis référence (85)

Ces traitements ci-dessous, présentent des taux de THC/ CBD différents d'un médicament à l'autre. Ce sont des médicaments bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché dont chacun a un effet spécifique.

Depuis 2021, ce sont donc 2600 patients qui ont intégré le programme de l'ANSM en France, les structures impliquées dans le protocole sont

- soit dans des structures hospitalières
- soit des officines sélectionnées par les patients eux même.

En mai 2023. Ce sont 1650 patients qui étaient encore suivis par les structures hospitalières et 1722 professionnels de santé ont été formés.

L'idée d'une généralisation prochaine de la direction générale de la santé est en cours, actuellement l'expérimentation encadrée au sein du CHU de Clermont Ferrand et au sein de plusieurs infrastructures hospitaliers est maintenue (86), les produits sont utilisés. Dans le protocole pour leurs effets antalgiques.

## Les dates clés de l'expérimentation du cannabis médical en France

**2019**

**5 octobre**

Création d'un comité scientifique pour la mise en œuvre pratique de l'expérimentation.

**2019**

**6 octobre**

Feu vert de l'Assemblée nationale pour le lancement de cette expérimentation.

**2020**

**7 octobre**

Parution du décret en Conseil d'État autorisant l'expérimentation du cannabis médical sous forme de médicament.

**2021**

**26 mars**

Lancement de l'expérimentation avec le premier patient suivi.

**2021**

**12 novembre**

Inclusion du 1 000<sup>e</sup> patient.

**2022**

**13 février**

Parution du décret autorisant en France la culture du cannabis à usage médical.

**2022**

**26 septembre**

Remise du rapport d'évaluation de l'expérimentation par le ministère de la Santé au Parlement.

**2023**

**26 mars**

Décision de prolongation jusqu'en mars 2024.

Enquêtes  
d'actu

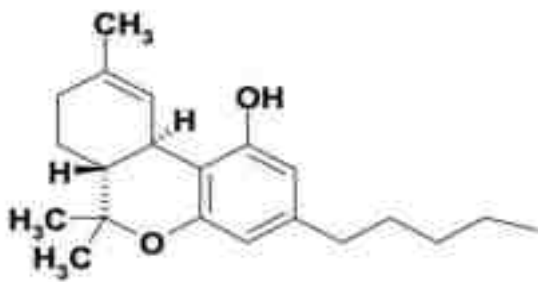
Source : ANSM

Figure 18: Les dates clés de l'expérimentation du cannabis (78)

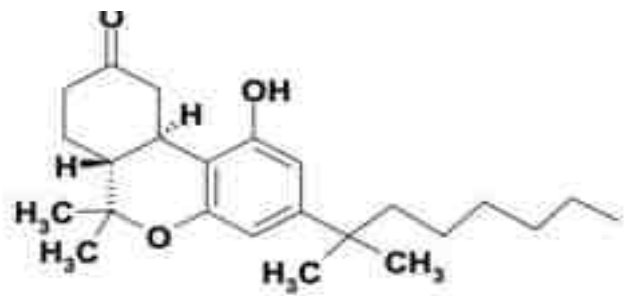
## XI. Les méthodes principales de synthèse du cannabis

### 1. Les différents produits de synthèse du cannabis synthétique

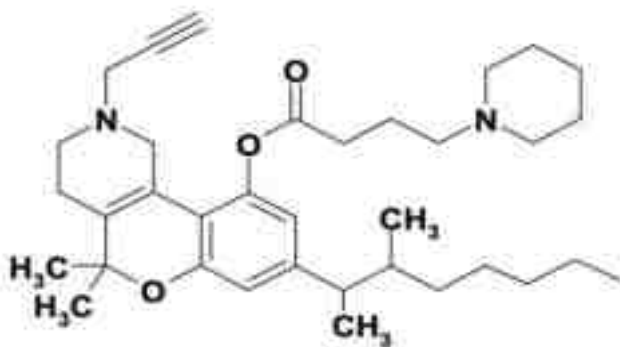
La synthèse du cannabis synthétique ne s'inscrit pas uniquement dans un contexte illégal, et les géants Laboratoires pharmaceutiques se penchent sur le sujet.



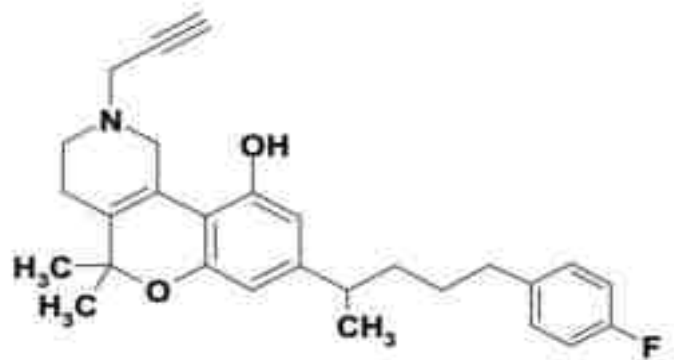
**Δ9-THC (psychotrope naturel)**



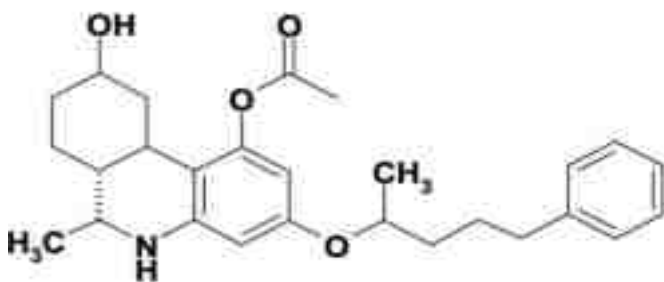
**Nabilone (Lilly)**



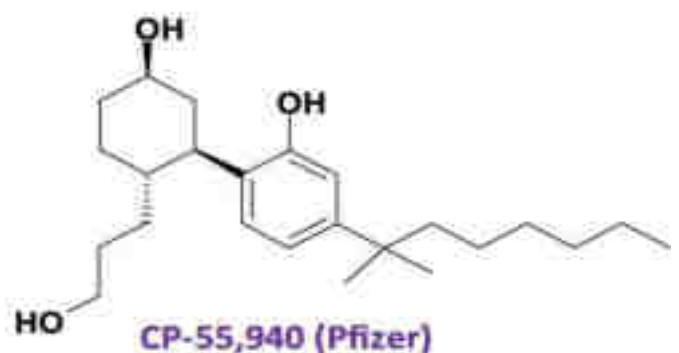
**Nabitan/SP-106 (Burroughs Wellcome)**



**A-41988 (Abbott)**



**CP-44001-1 (Pfizer)**



**CP-55,940 (Pfizer)**

*Figure 19: Les différentes formes du cannabis synthétique en fonction du laboratoire (88)*



Comme précisé, l'intérêt économique et thérapeutique de l'exploitation du cannabis synthétique, réside dans son usage thérapeutique dirigé en principe vers l'effet anti émétique et les géants laboratoires pharmaceutiques Pfizer, ou Lilly qui avec le produit Nabilone y voient un intérêt thérapeutique économique. (34)

Les laboratoires ont donc élaboré chacun une synthèse chimique du CBD, qui met au centre de sa structure chimique principale : un noyau tricyclique ayant une activité sur les récepteurs cannabinoïdes.

Cette structure est retrouvée dans l'ensemble des produits cannabinoïdes de synthèse élaborée par les géants pharmaceutiques.

## **2. Les méthodes de fabrication du cannabis synthétique**

Le succès des effets psychothérapeutiques du cannabis synthétique a conduit à la multiplication mondiale des voies de fabrication et de synthèse. Les laboratoires ont travaillé sur le potentiel analgésique des cannabinoïdes de synthèse ayant pour structure principale un cycle cyclohexylphénol. (56) Les méthodes de synthèse du cannabis récréatif se basent principalement sur des approches chimio- et biocatalytiques asymétriques, souvent dérivées de la molécule THC extraite de la plante elle-même.

Cette approche semi-synthétique permet de conserver l'aspect récréatif tout en minimisant les risques liés à la connaissance de la plante naturelle. (34)(78). Car de manière contraignante, la résine de la plante naturelle libère du THC molécule lipophile, qui passe dans le sang via les vaisseaux pulmonaires pour atteindre le cerveau et perturber les neurotransmissions.

Les effets physiques de la consommation du cannabis sont les suivants : sécheresse de la bouche, vomissements, baisse de la tension et la température corporelle.

La consommation du cannabis provoque également des effets secondaires psychiques : euphorie, étourdissement, baisse de la vigilance, tension hypostatique.

### **3. Procédés et étapes chimiques pour la fabrication du cannabis synthétique**

La synthèse du cannabis synthétique est réalisée à travers des réactions chimiques portées sur les composants naturels modifiés, via des enzymes, catalyseurs, visant à obtenir des composés absents dans la nature (extraits de plantes).

Lorsqu'un chimiste s'engage dans la synthèse d'un composé, une phase approfondie de description et de conception du processus est essentielle pour obtenir le produit souhaité. Ces projets de synthèses sont souvent inspirés par des recherches bibliographiques antérieures. (34)

Les procédures de synthèses chimiques impliquent une série de réactions successives convertissant un réactif en un produit final ou en plusieurs molécules intermédiaires. Cela permet de reproduire des espèces chimiques naturelles sous une forme synthétique ou semi synthétique (34)(56)

### **4. Synthèse issue de l'extraction des trichomes du chanvre**

Comme mentionné précédemment, l'extraction moléculaire est la phase initiale utilisée pour la synthèse de nouvelles molécules chimiques, et cette approche peut également être appliquée à la synthèse du CBD synthétique. (48)(51) Les trichomes produisent une résine contenant une concentration élevée de cannabinoïde, surpassant celle des autres parties de la plante du cannabis. (59) C'est pourquoi les trichomes représentent la partie végétale la plus prometteuse pour l'extraction moléculaire, bien que cette perspective soit souvent négligée et sous-exploitée. (80)

Les trichomes suscitent un intérêt commercial accru pour les industries pharmaceutiques. Leur morphologie présente une grande variabilité entre les espèces végétales et même au sein de la plante elle-même (étude effectuée par Sangwan et son équipe 2001) (34) . Au sujet du *Cannabis sativa L.* (ci-après, le cannabis), ce sont notamment les poils glandulaires à tige capitée des trichomes qui sont bien connus et qui présentent simultanément une forte concentration en CBD. Ces trichomes sont reconnus comme les principaux composants pour la fabrication d'huiles essentielles. (34)(89)

### **5. Matériaux et méthodes employés pour extraire la molécule des trichomes**

Il existe plusieurs méthodes pour extraire les molécules organiques des trichomes.

La méthode de l'extraction d'un composé organique comme le THC a évolué avec l'apparition des premières cultures de chanvre Européen. (90)

C'est dans les années 60 que les techniques ancestrales ont été remplacées par des systèmes modernes d'extraction. (52)

Grâce à des techniques avancées telles que l'hydroponie (utilisation d'un substrat neutre et inerte, le substrat est irrigué d'une solution de minéraux et de nutriments essentiels pour la plante) et la culture sous serre permet de cultiver le THC à chaque saison. Grâce à l'amélioration de ces méthodes de culture, les chercheurs ont réussi à augmenter le rendement en THC et à obtenir des variétés très riches en  $\Delta^9$ -THC. (34). Les principaux phytocannabinoïdes isolés du *cannabis Sativa* comprennent le cannabidiol (CBD, 5), le  $\Delta^8$ -THC (9), et le  $\Delta^9$ -THC (7), (80) respectivement. Ces composés ont fait l'objet d'études approfondies du point de vue biologique, chimique et médicinal, et ont été utilisés dans plusieurs essais cliniques.

## **XII. L'Hémisynthèse chimique du cannabis synthétique**

### **1. Définition**

De manière générale, l'hémisynthèse consiste en la création d'une molécule apparentée ou d'un nouveau composant chimique par le biais de réactions chimiques. (42)

L'hémi-synthèse ouvre la voie à de nouveaux traitements thérapeutiques. Dans le contexte de la synthèse chimique du cannabis, elle se concentre sur l'isolation de la molécule du chanvre. L'avantage majeur de l'hémi-synthèse par rapport à une synthèse purement chimique réside dans la connaissance préalable des effets de la molécule semi synthétisé. Elle permet de partir de molécules simples pour obtenir de nouvelles molécules complexes dotées de structures chimiques inédites, surpassant les possibilités d'une simple synthèse chimique. (42)

La plupart des drogues récréatives découlent de l'hémisynthèse. Ainsi, pour créer de nouvelles molécules complexes ayant des effets sur le système organique, il est nécessaire d'extraire les composés utiles. (50)

## **2. Les avantages de l'hémisynthèse du cannabis synthétique**

Le principe de l'hémisynthèse facilite la modification des propriétés physico-chimiques des composés naturels.

L'hémisynthèse maintient souvent la structure moléculaire essentielle du composé naturel, préservant ainsi ses propriétés biologiques ou fonctionnelles.

Elle offre ainsi un moyen d'accéder à ces composés sans nécessiter une construction intégrale. En utilisant des composés disponibles commercialement ou des extraits naturels, l'hémisynthèse peut réduire les coûts liés à la production de composés spécifiques. En diminuant la quantité de matériaux synthétiques requis, l'hémisynthèse peut également favoriser une approche plus respectueuse de l'environnement dans la production de composés chimiques. (89). En ajustant ces propriétés, l'hémisynthèse améliore le rendu, l'activité biologique, et la stabilité des produits initialement naturels. (56)

Le processus débute généralement par une méthode d'isolement moléculaire en préservant les cannabinoïdes des inflorescences du chanvre (90), permettant l'extraction des molécules à partir de mélanges complexes ou de matières organiques telles que les végétaux (trichomes, ou somites).(90) L'hémisynthèse permet d'utiliser des composés naturels ou des extraits comme point de départ, simplifiant ainsi le processus de synthèse en évitant de construire toutes les liaisons chimiques depuis le début. (91)(92)(93)

## **3. Les aminoalkyles agonistes des récepteurs cannabinoïdes composés de l'hémi synthèse**

Les aminoalkylindoles sont une famille de composés cannabiniergiques qui agit comme agonistes des récepteurs cannabinoïdes. Ils ont été synthétisés au début des années 1990 avec un potentiel commercial en tant que nouvelle famille d'agents anti inflammatoire non stéroïdiens (AINS).

A l'origine ce sont des composés qui ont été développés pour étudier les récepteurs cannabinoïdes mais le marché détourné puis utilisé des fins défectueuses. Mais des effets neuroprotecteurs peuvent être associés à l'usage des aminoalkylindoles, Ils peuvent protéger les cellules nerveuses causés par divers stress neurotoxiques. (42)(94)

Cela peut inclure la protection contre l'excitotoxicité, le stress oxydatif et l'inflammation neuronale, ce qui pourrait être bénéfique dans le traitement des maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson.

Les aminoalkylindoles sont des composés auxquels on ajoute un groupement chimique tel qu'un halogène, un alkyle, un alcoyle ou un autre substituant sur l'un des cycles aromatiques pour obtenir un dérivé synthétique. Des modifications mineures, comme la variation de la chaîne alkyle, peuvent également être apportées. Cette catégorie de composés est relativement plus facile à synthétiser que les autres classes de cannabinoïdes(42) (92) (94)

Les cannabinoïdes de synthèse sont classés en différents sous-groupes, avec sept groupes de molécules structurales identifiées jusqu'à présent. Il convient de noter que cette liste n'est pas exhaustive, car de nouvelles molécules sont constamment développées et introduites sur le marché. (37)(42)

Les naphthoylindoles JWH (par exemple JWH-018, JWH-073 et JWH-398) sont des aminoalkylindoles (1), parmi les dérivés synthétiques les plus couramment utilisés. (42)

Parmi ces molécules, le JWH-018 est particulièrement notable pour son activité puissante sur les récepteurs CB1, étant environ cinq fois plus puissant que le THC. Le JWH-018 est principalement associé aux noms de cannabis de synthèse et est souvent commercialisé sous le nom de "Spice" dans des mélanges à fumer. (42)

Les cannabinoïdes de synthèse de la série JWH ont été parmi les premières substances développées dans ce domaine, en hommage au chercheur clé John W. Huffman.

Des exemples notables de cette série incluent le JWH-018 et le JWH-073 (58). Les Naphthylméthylindoles (par exemple, le NM-2201) représentent un autre sous-groupe de cannabinoïdes de synthèse, désignés ainsi en référence à leur structure naphthylméthylindole.

D'autres sous-groupes comprennent les Naphthoylpyrroles, les Naphthylméthylindènes et les Phénylacétylindoles (comme le JWH-250). (42)

Ces cannabinoïdes de synthèse sont également appelés benzoylindoles, en référence à l'hétérocycle aromatique de formule  $C_8H_7$  associé à une de la structure moléculaire.

Un autre sous-groupe, nommé les Cyclohexylphénols (par exemple CP 47,497 et ses homologues): Ces composants synthétiques portent la désignation "CP" en référence à Pfizer, la société pharmaceutique ayant contribué au développement du composé AM-2201. (42) (94)

### **XIII. La synthèse du cannabis synthétique**

#### **1. Les approches des voies de biosynthèse chimique pour la formation du THC**

Les terpénoïdes (cannabinoides) se forment à partir de la voie du non mévalonate qui produit du pyrophosphate du diméthylallyle et du pyrophosphate isopentényle. (56)

Cette synthèse résulte de nombreuses réactions chimiques, comprenant notamment l'alkylation Friedel-Crafts de l'olivetol avec du (-)-verbénol, catalysée par le p-TSA ou le trifluorure de bore. Cette réaction produit le cation allylique intermédiaire, qui, après un traitement répété avec du trifluorure de bore, fournit du (-)-trans- $\Delta^8$ -THC. Une approche directe utilisant la catalyse acide de Lewis a également été employée, combinant deux étapes en une seule, avec des rendements globaux allant jusqu'à 35 % de (-)-trans- $\Delta^8$ -THC. L'isomérisation ultérieure par chloration et élimination induite par une base a abouti à la formation de (-)-trans- $\Delta^9$ -THC. (56)

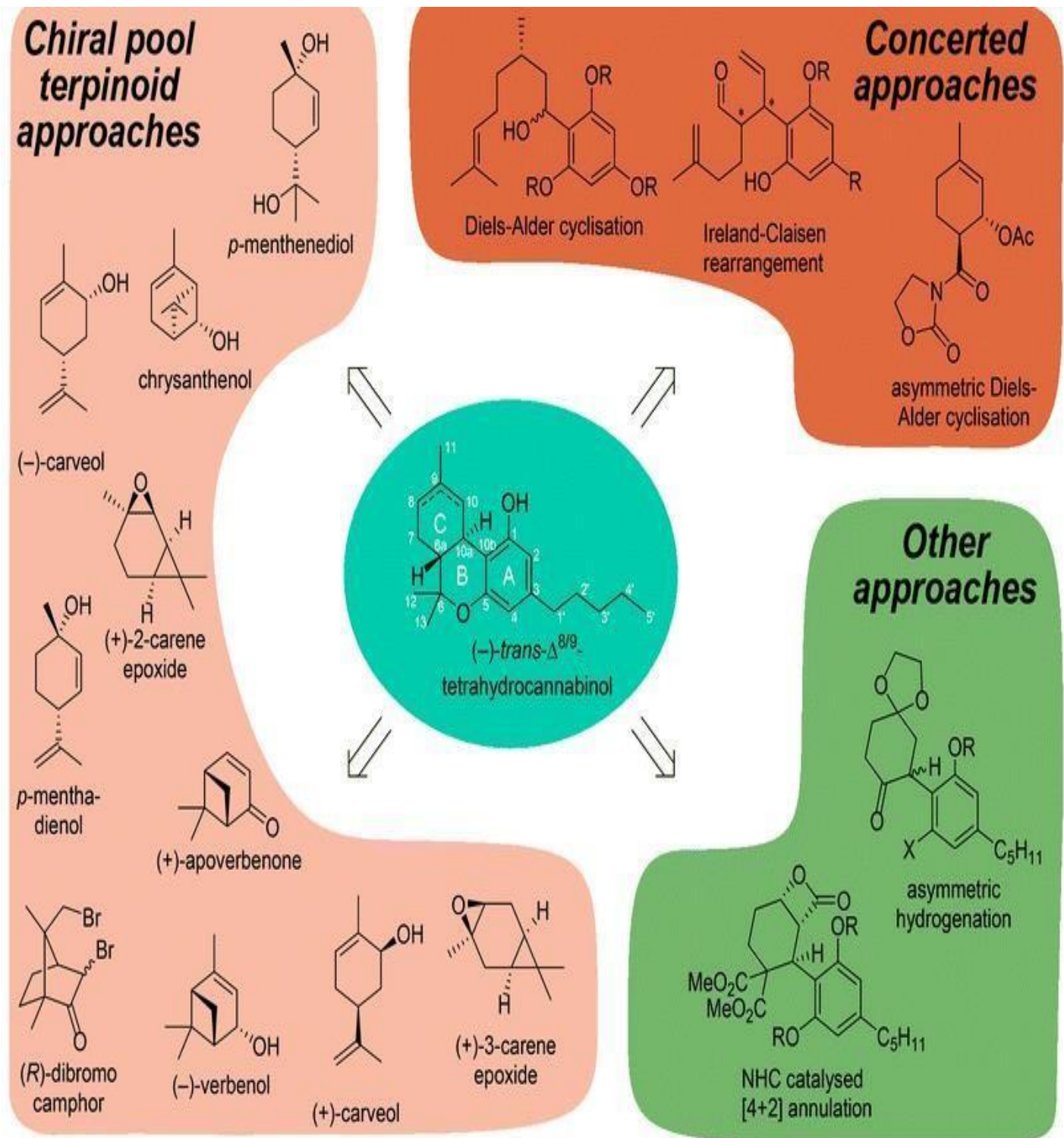


Figure 20: Biosynthèse du *trans*- $\Delta^8$ -THC par différentes approches chimiques (56)

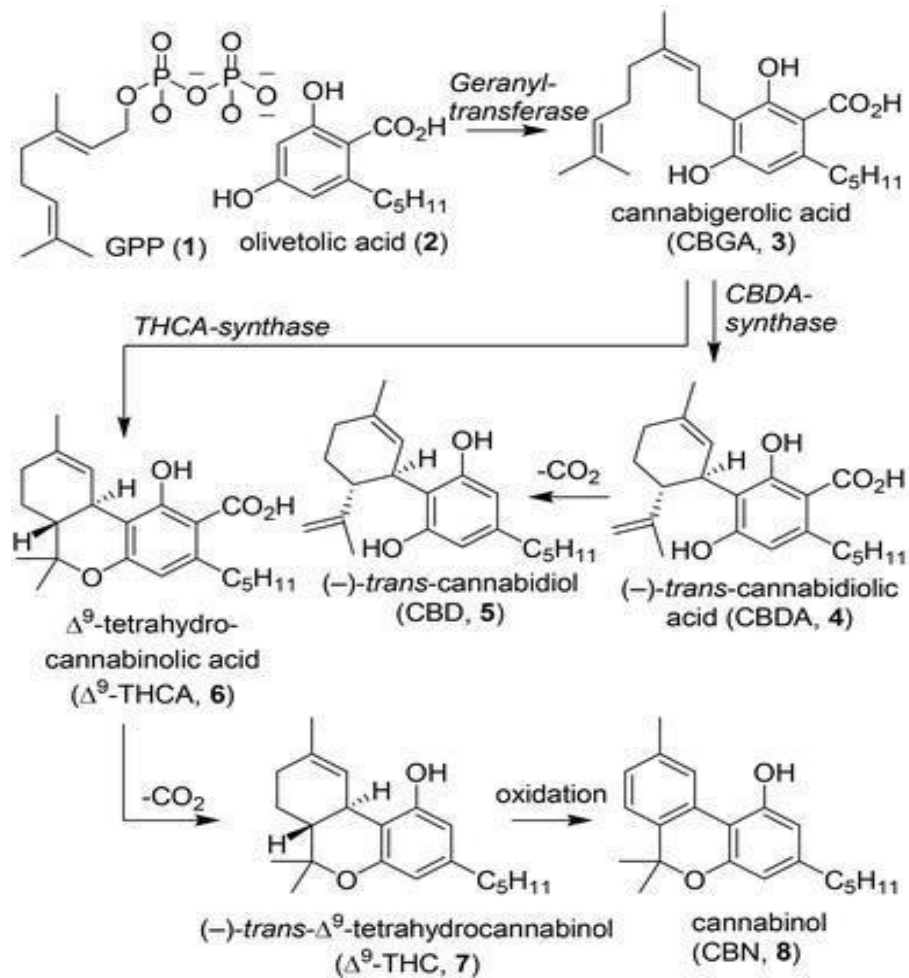


Figure 21: La synthèse du cannabinol via la THCA synthase (56)

Le THCA est produit à partir de deux précurseurs principaux, le géranyl pyrophosphate et l'acide olivétolique. Puis, les précurseurs subissent une réaction enzymatique pour former de l'acide cannabiniergolique. (56)

La synthèse du cannabinol (CBN) à partir de l'acide tétrahydrocannabinolique (THCA) implique une série de réactions biochimiques et thermiques.

Le THCA subit une réaction de décarboxylation, généralement par chauffage. Cette réaction élimine une molécule de dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>), transformant le THCA en delta-9-tétrahydrocannabinol (THC). Puis, une étape d'oxydation qui se passe par dégradation du THC en CBN quand la molécule est exposé à la lumière ou à l'air libre. L'oxydation du THC (7) entraîne la formation du cannabinol(8) (57)



Le couplage de l'acide olivetolique avec le pyrophosphate de géranyle (GPP) par la géranyl transférase produit de l'acide cannabigérolique (CBGA), (3), qui représente le point de départ biosynthétique de la plupart des cannabinoïdes. (56)

Une réaction de cyclisation par la CBDA synthase conduit à l'acide trans-cannabidiolique (CBDA).

Par ailleurs, de nombreuses autres variantes de cannabinoïdes émergent à partir du CBGA (3), incluant le cannabidiol (CBD), (5), le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC, 7), et le cannabinol (CBN), (8).

Ces cannabinoïdes synthétiques agissent en tant que molécules agonistes et antagonistes CB1 et CB2 à haute affinité, et offrent des perspectives très prometteuses pour des applications pharmaceutiques.

## 2. Les Approches de synthèse du pool chiral terpénoïde

La biosynthèse du THC dépend de conversions enzymatiques stéréo-sélectives impliquant des polycétides linéaires (groupes de cétones achiraux) et des phosphates d'alcényle. D'un point de vue synthétique, l'utilisation de matières premières à pool chiral est préférable aux approches asymétriques, car elle permet d'éviter des transformations généralement plus complexes pour contrôler la stéréochimie.

### a) La synthèse des cannabinoïdes en utilisant le verbenol

La première caractérisation structurelle du cannabis a été réalisée par Mechoulam en 1964 (50), grâce à la spectroscopie RMN du THC et du CBD. Trois ans après cette publication initiale par Mechoulam et Gaoni, la première synthèse entièrement stéréosélective du (-)-trans- $\Delta^8$ -THC

Cette synthèse implique une alkylation de Friedel-Crafts de l'olivetol avec du verbérol. Le verbérol est un composé organique de la classe des terpénoïdes, avec une formule brute  $C_{10}H_{14}O$ , que l'on retrouve naturellement dans de nombreuses plantes, notamment les verveines (*Verbena*) dont elle tire son nom. (56)

Une approche directe, combinant les deux étapes en une seule grâce à la catalyse acide de Lewis, a également été développée, permettant d'obtenir des rendements similaires allant jusqu'à 35 % de (-)-trans- $\Delta^8$ -THC. L'isomérisation subséquente par chloration et élimination induite par une base a ensuite conduit à la production de (-)-trans- $\Delta^9$ -THC.(56)

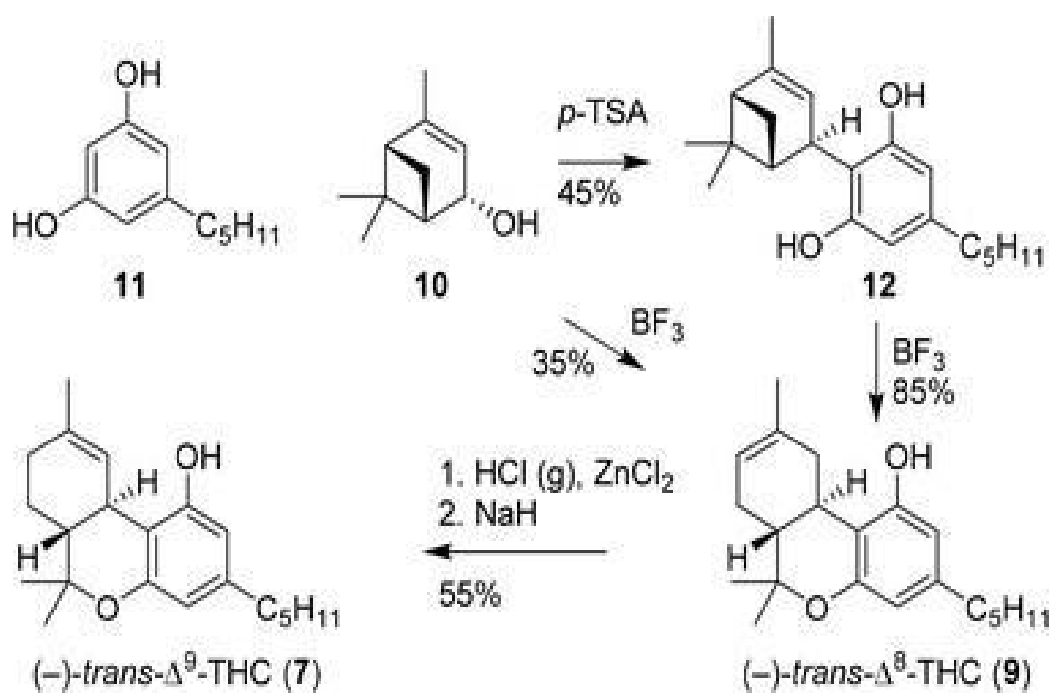


Figure 22: La synthèse du trans- $\Delta^9$ -THC via le verbenol catalysé via le trifluorure de brome (56)

Cet isomère de trans- $\Delta^8$ -THC réagit ensuite avec de l'acide chlorhydrique (HCl) ou du sodium hydrure (NaH) pour donner du trans- $\Delta^9$ -THC.

### 3. Réaction de synthèse d'un dérivé cannabinoïde à partir d'une alkylation de Friedl- Craft

Dans cette synthèse, impliquant du verbenol (groupe d'alcools monoterpéniques bicycliques), les auteurs décrivent l'utilisation de petites quantités de  $BF_3 \cdot OEt_2$  comme catalyseur pour une alkylation de Friedel-Crafts du carbazole (13) avec le verbenol (10).

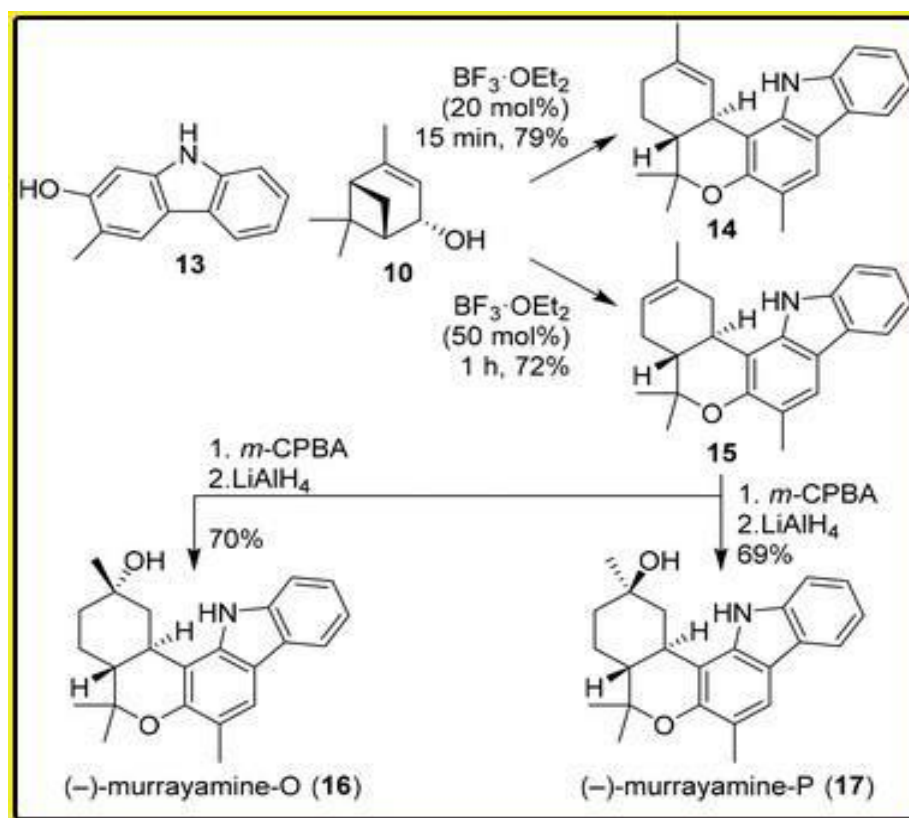


Figure 23: Synthèse des cannabinoïdes régi isomères via une alkylation de Friedel- Craft (56)

Quelques années plus tard, les auteurs ont donné une justification mécaniste décrivant l'intermédiaire carbocation allylique. (20)

Récemment, les chimistes de l'équipe de Dethe ont également démontré l'utilisation du (-)-verbénol (10) dans la synthèse des phytocannabinoïdes comme le (-)-murrayamine-O (16) et le (-)-murrayamine-P (17). Des rapports obtenus lors de la synthèse, ont également montré que l'activation du verbénol médiée par  $\text{BF}_3$  conduit à la l'isomère thermodynamique  $\Delta^8$ .(18)

Dans cette synthèse, cependant, les auteurs expliquent qu'avec de petites quantités de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  et des temps courts de réaction, l'isomère cinétique  $\Delta^9$  du THC a été obtenu. Cette synthèse permet d'obtenir les produits suivants : les cannabinoïdes régi isomères (14) et (15)

Cela a été démontré par l'alkylation de Friedel-Crafts du carbazole (13) avec du verbénol (10) pour donner de manière sélective en utilisant différentes quantités de catalyseur les produits naturels (16) et

(17) ont été obtenus lors de l'oxydation par m-CPBA de l'oléfine (15) pour donner les isomères époxydes correspondants, qui ont ensuite tous deux été ouverts en utilisant l'enzyme LiAlH<sub>4</sub>.

Par la suite, les auteurs ont étendu avec succès cette découverte au (+)-verbénol conduisant à l'ent-murrayamine-O P

#### 4. L'usage du *p*-Mentha-2,8-dien-1-ol pour la synthèse des deux isomères du THC

L'incorporation du *p*-mentha-2,8-dien-1-ol dans la synthèse du  $\Delta$  8-THC :

Peu de temps après la publication de Mechoulam, l'utilisation de terpénoïdes chiraux énantiopurs est devenue une pratique répandue dans la synthèse des cannabinoïdes.

Une synthèse stéréosélective du (-)-trans- $\Delta$ 8-THC (9) à partir du *p*-mentha-2,8-dien-1-ol fait appel au terpénoïde 18, à l'olivétol (11) et au *p*-TSA. La substitution électrophile aromatique produit initialement du (-)-trans-CBD (5).

Par la suite, lors d'une nouvelle exposition à l'acide para-toluènesulfonique (*p*-TSA), une cyclisation survient, formant le (-)-trans- $\Delta$ 9-THC (7) Puis cette étape s'ensuit d'une réaction d'isomérisation *in situ* en (-)-trans- $\Delta$ 8-THC, qui est thermodynamiquement plus stable. (56)

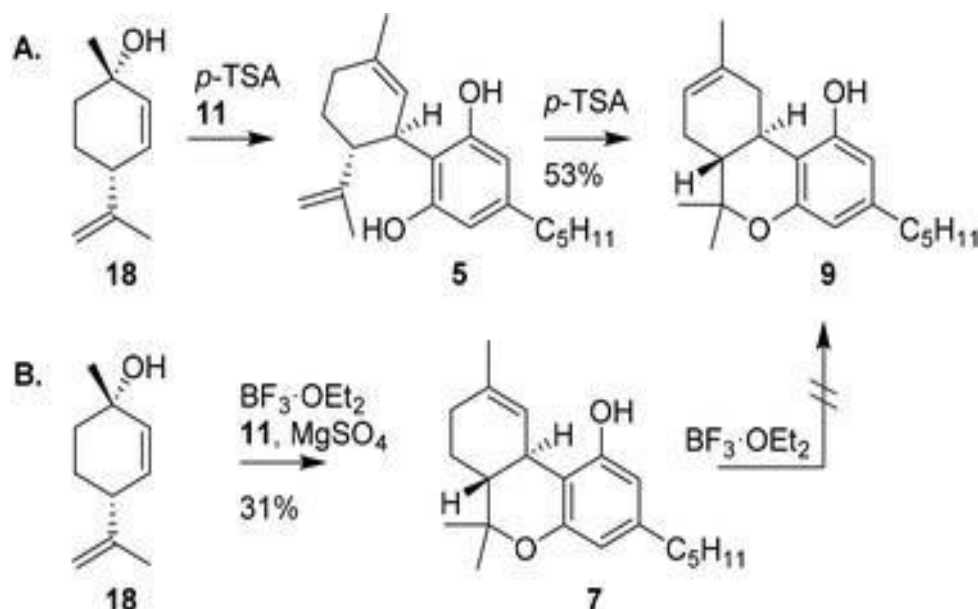


Figure 24: Synthèse du trans- $\Delta$ 9-THC via le *p*-mentha-2,8-dien-1-ol (56)

Plutôt que d'opter pour l'isomérisation du trans-  $\Delta$ -8-THC en son isomère  $\Delta$ -9, en utilisant de l'acide chlorhydrique gazeux comme l'a montré Mechoulam, Razdan a décrit une méthode de synthèse directe à partir des mêmes matières premières, mais avec l'ajout de 1 % de tri fluorure de bore (BF<sub>3</sub>) comme catalyseur. Ensuite, du sulfate de magnésium est utilisé comme agent de séchage et pour favoriser la formation de la molécule  $\Delta$ -9-THC. (56)

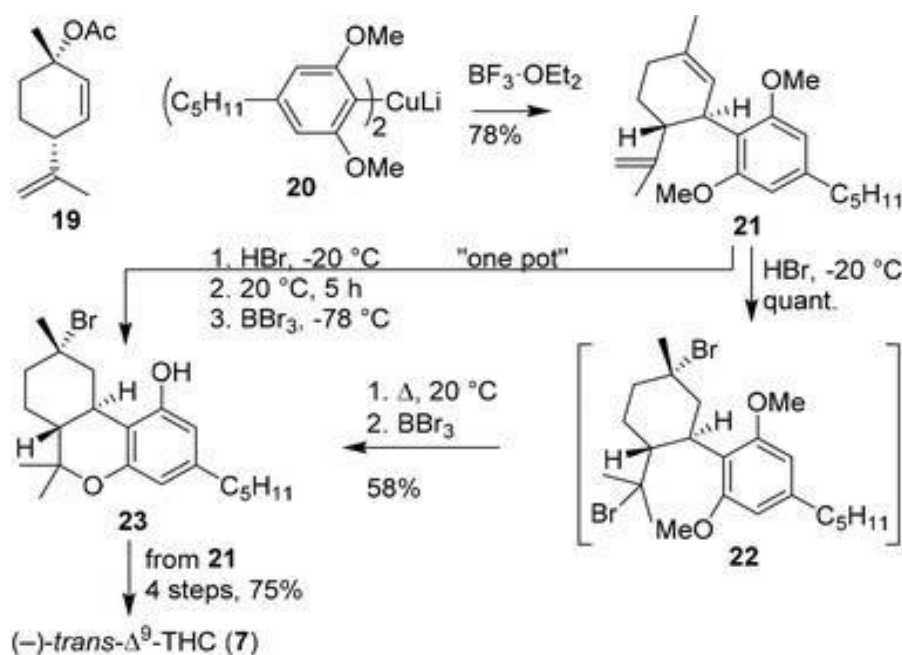


Figure 25: Méthode d'échafaudage du *p*-mentha-2,8-dien-1-ol (56)

Une autre approche pour la préparation stéréo sélective d'échafaudages  $\Delta$ 8/9-THC à partir de *p*-mentha-2,8-dien-1-ol un acide de Lewis, implique une action de conjugaison directe du cycle C et de l'acétate (19). Ce processus commence par la préparation de l'homocuprate olivetol (20) à partir de l'éther di méthylique de l'olivetol lithié correspondant.

Le cuprate (20) a été couplé par une substitution nucléophile 2 : SN<sub>2</sub> à l'acétate de *p*-mentha-2,8-dien-1-ol (19) en utilisant de l'éthérate de tri fluorure de bore, ce qui a conduit à la formation de l'éther di méthylique (-) -trans-CBD (21) avec un rendement optimal de 78 %.

Cependant, la déprotection des éthers méthyliques s'est avérée difficile et n'a pas abouti avec l'utilisation du tri bromure de bore BBr<sub>3</sub>. En procédure alternative, les chercheurs ont proposé alors de protéger

les liaisons alcènes en ajoutant l'halogène suivant : le bromure d'hydrogène (HBr), formant ainsi l'intermédiaire (22) hautement instable :

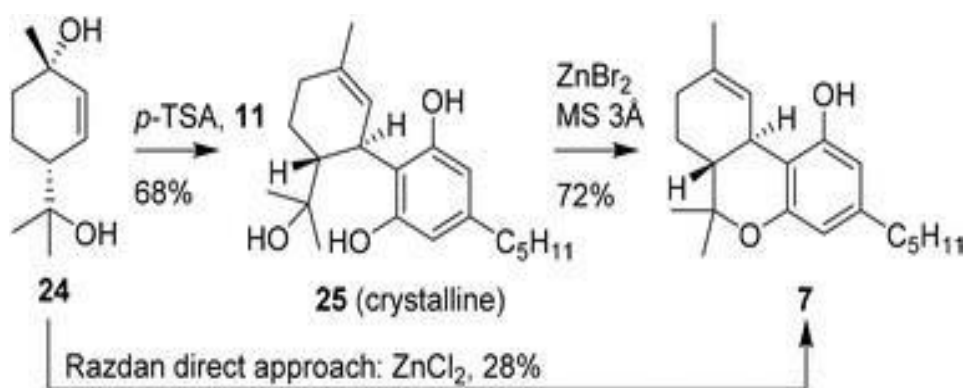
Le fragment isopropényle bromé subit de manière inattendue une mono-déméthylation, accompagnée de la formation concomitante du système de cycle B à température ambiante, donnant ainsi un éther méthylique protégé.

Enfin la déméthylation finale a été réalisée avec succès en utilisant du tribromure de bore, produisant le composé halogéné (23).

Dans le prolongement des recherches initiées par Razdan, ses collègues ont exploré l'utilisation d'autres monoterpénoïdes pour la synthèse chimique. Parmi ces terpènes, le *p*-menth-2-ène-1,8-diol se distingue, étant activé par un acide de Lewis. Ils ont observé des conversions allant jusqu'à 51 %, avec des rendements isolés de 28 % du *trans*- $\Delta$ -9-THC, en remplaçant l'éthérate de trifluorure de bore par du ZnCl<sub>2</sub> anhydre.

Cependant, l'utilisation de l'acide de Lewis à base de zinc a engendré des réactions intermédiaires donnant du *p*-menth-2-ène avec des effets indésirables significatifs, limitant ainsi son application.

Une autre approche pour obtenir rapidement le *trans*- $\Delta$ -9-THC a été envisagée par les chercheurs Stoss et Merrath.(56) Ils ont tenté d'optimiser la synthèse du (-)-*trans*- $\Delta$ -9-THC en cristallisant l'intermédiaire (-)-*trans*-6-hydroxy-CBD (25)



**Figure 26: Réaction de cyclisation via le ZnBr<sub>2</sub> pour former le *trans*- $\Delta$ -9-THC (56)**

Cette étape cruciale a permis une réaction de cyclisation plus propre avec le ZnBr<sub>2</sub> pour former le (-)-*trans*- $\Delta$ -9-THC (7), entraînant ainsi un rendement plus élevé. Malgré la séquence en deux étapes, le

produit a été obtenu avec un rendement isolé supérieur, grâce à une purification plus efficace du produit final.

La cristallisation de la molécule intermédiaire pour la production du trans-  $\Delta$ -9-THC pourrait faciliter son application industrielle dans la préparation des cannabinoïdes. (56)

## 5. Des approches concertées et significatives

Les premières tentatives d'échafaudage du tétrahydrocannabinol étaient basées sur des synthèses à partir de pools chiraux, produisant ainsi des produits énantiomères purs, bien que souvent accompagnés de la formation de produits secondaires et présentant des rendements modérés à faibles. (36)

En revanche, des voies de synthèse plus sophistiquées et concertées, utilisant des catalyseurs asymétriques, ont été explorées, conduisant à des niveaux élevés d'énantiomères sélectivité et permettant l'accès à des énantiomères non naturels du THC.

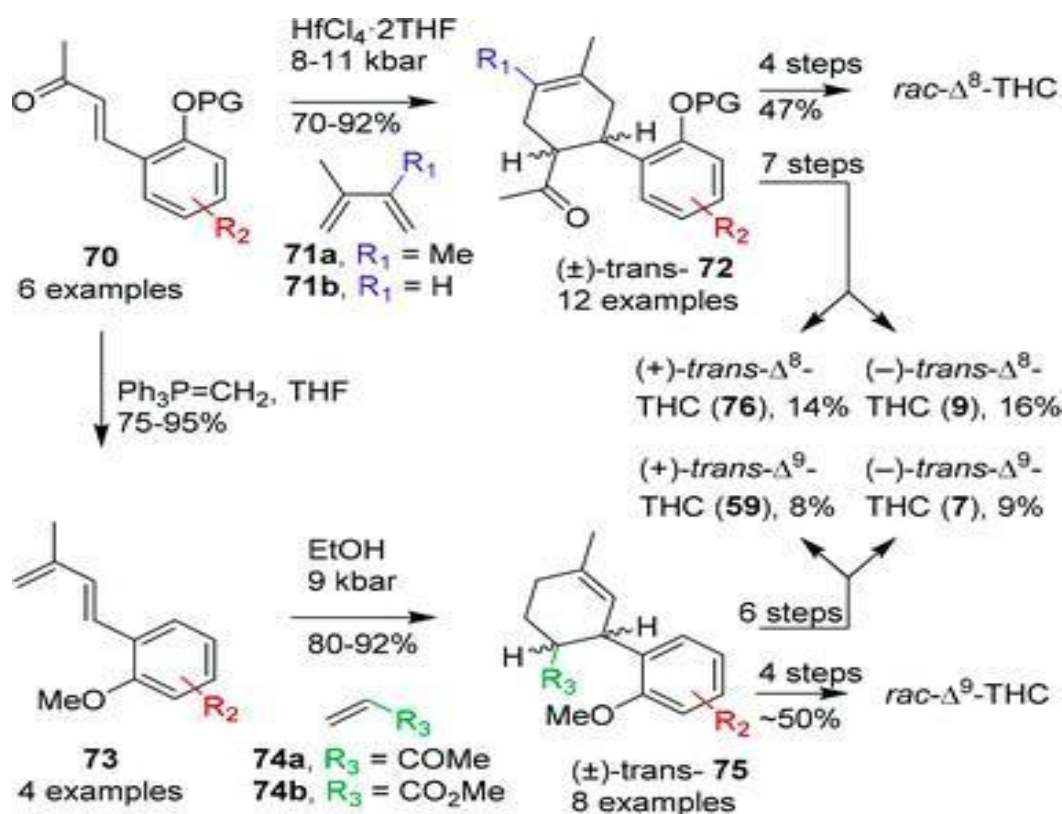


Figure 27: voies de synthèse sophistiquées des dérivés cannabinoïdes via des catalyseurs (56)

Le substituant aryle alcène (70) a été transformé en diénophile (73), un alcène, par une oléfination de Wittig (dans l'EtOH). Cette transformation a eu lieu par réaction avec les partenaires de couplage alcène et alcyne dans une réaction de cyclisation hyperbare de Diels. Connue sous le nom d'addition entre un diène conjugué et un alcène, cette réaction conduit à la formation d'un dérivé de cyclohexène.

Ensuite, le diénophile obtenu à partir de cette réaction réagit avec un agent alkylant en attachant un groupe alkyle ( $C_nH_{2n+1}$ ) à la molécule résultante de la réaction. (36)

Les meilleurs résultats ont été obtenus avec la méthylvinylcétone (74a) ou l'acrylate de méthyle (74b) dans l'éthanol à 9 kbar, fournissant l'oléfine (75) avec une sélectivité cis élevée. Ce résultat contraste fortement avec la réaction trans-sélective précédente de Diels-Alder (70 à 72).

Par conséquent, les auteurs ont examiné une petite variété de diénophiles, mais encore moins stéréosélectifs. Pour démontrer l'applicabilité du système, le (+/-)-cis- et le (+/-)-trans- $\Delta^9$ -THC ont été préparés via l'approche Diels-Alder en utilisant l'endo- et l'exo-cycloadduit de la molécule, respectivement. De plus, les énantiomères simples (+) et (-) du trans- $\Delta^9$ -THC ont été obtenus via la voie SAMP-hydrazone (59 et 7, respectivement).

Malgré une approche laborieuse et à faible rendement, tous les stéréoisomères des  $\Delta^8$ - et  $\Delta^9$ -THC ont été obtenus, élargissant ainsi les possibilités de préparation de dérivés synthétiques de cannabinoïdes. (36)

## 6. Conclusion des synthèses de THC et de ses isomères

En conclusion, plusieurs approches catalytiques chiraux et asymétriques pour la synthèse des molécules de THC ont été décrites.

Les approches de « pool chiral » représentent des molécules qui vont induire une chiralité. La chiralité est un terme désignant une molécule n'ayant aucun plan de symétrie. La présence d'un carbone dans un composé est une condition suffisante pour qu'elle soit chirale. La chiralité permet une simplification dans la synthèse et d'éviter les étapes supplémentaires de résolution chirale, une économie et une efficacité (93)(94)

Les molécules spécifiques du pool chiral sont issues d'une source naturelle, et sont utilisées comme matière première dans la synthèse chimique « des cannabinoïdes ».

Cependant, la purification des éléments cannabinoïdes obtenue est complexe en raison de la régio-sélectivité limitée des réactions.

La catalyse asymétrique est très performante en termes de diversité des substrats, de régio-sélectivité et de stéréosélectivité, mais elle nécessite des méthodes de synthèse complexes. (93)



En conclusion, le domaine multidisciplinaire des cannabinoïdes, associé au développement continu de nouvelles méthodes de synthèse, reste très prometteur pour le développement de nouveaux produits pharmaceutiques.

## **XIV. Le HHC une molécule entièrement synthétique dérivée du cannabis**

### **1. Une molécule psychoactive illégale**

Depuis 2022, le système de surveillance de l'UE a détecté une substance inquiétante.

Le HHC (hexa hydrocannabinol) est classé comme une drogue illicite en France par l'ANSM. C'est une molécule arrivée récemment sur le marché qui a des propriétés semblables au THC et surveillée en tant que stupéfiant de synthèse.

En juin 2023, l'Agence nationale de sécurité du médicament l'a classée comme stupéfiant. Cette substance, le HHC, se présente sous forme de deux épimères silylés détectable par chromatographie en phase gazeuse et spectrométrie de masse.

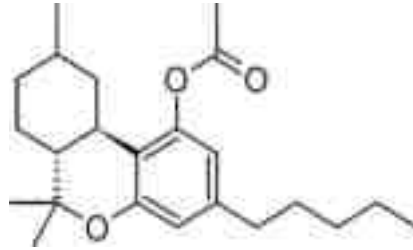
Avec des indications suggérant que le 9(R)-HHC est plus toxique que le 9(S)-HHC. L'objectif de cette étude est d'identifier, de séparer et de quantifier le HHC et l'un de ses métabolites, le HHC-COOH, dans le plasma et l'urine, et d'appliquer ces méthodes à un cas d'intoxication non léthal. (95)

Les rapports de recherche ont démontré que le HHC présente un risque de dépendance et d'abus. Il s'agit d'une molécule synthétique dérivée des composants cannabinoïdes naturels extraits.

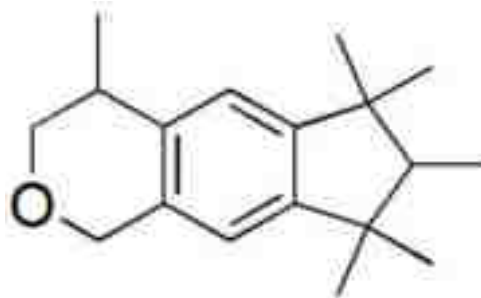
En 2023, le système d'alerte précoce de l'UE a recensé neuf nouveaux cannabinoïdes, dont quatre semi-synthétiques. L'hexahydrocannabinol (HHC) est le plus fréquemment détecté des cannabinoïdes et le premier signalé en Europe en 2022. Bien que les effets du HHC sur l'homme soient peu connus, des intoxications, notamment chez des enfants ayant consommé des produits comestibles contenant du HHC, ont été rapportées.

Enfin en mars dernier, le HHC était réglementé dans au moins 18 États membres de l'UE dont la France.

Les dérivés de la molécule de HHC comprennent : le HHC acétate et l'hexahydrocannabiphorol (HHCP)



*Figure 28: Le HHC acétate (96)*



*Figure 29: L'héxahydrocannabiphorol HHCP (97)*

Le HHC acétate, ou HHCO, est un dérivé acétylé de l'hexahydrocannabinol (HHC). La structure chimique du HHCO se caractérise par la présence d'un groupe acétyle attaché au HHC, souvent à la position de l'hydroxyle du groupe phénol. Le noyau hexahydrocannabinol est formé de trois cycles hexagonaux fusionnés. (98)

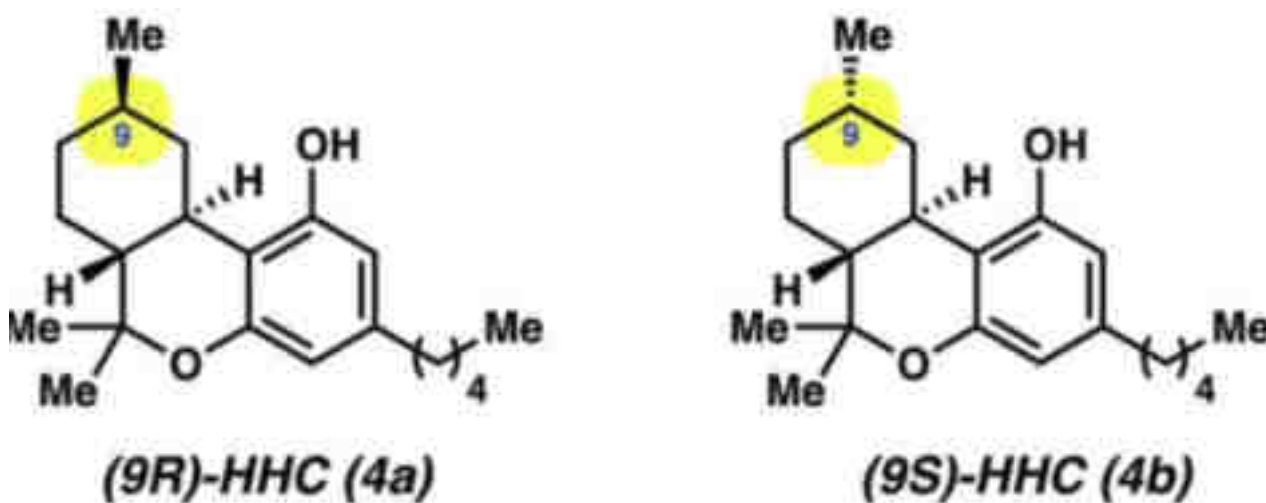
L'hexahydrocannabiphorol (HHCP) est une version hydrogénée du cannabiphorol (CBP). Le HHCP est dérivé par l'hydrogénation du cannabiphorol, où les doubles liaisons sont saturées. Présence d'un noyau cannabiphorol (CBP): composé d'une chaîne pentyle attachée à un cycle phénolique. (97) (98)

## **2. La perception du HHC**

Le HHC (hexahydrocannabinol) a été décrit pour la première fois en 1944 par Adams grâce à l'hydrogénation d'une molécule de THC (tétrahydrocannabinol)(95)

Il est perçu comme une alternative "légale" au THC illégal, le HHC est couramment pulvérisé sur des fleurs, il est présent en petite quantité sur des grains de chanvre. (99)

L'hexahydrocannabinol (HHC) est un cannabinoïde semi-synthétique récemment apparu, dont les effets psychoactifs sont similaires à ceux du THC. Il est surveillé comme nouveau produit de synthèse par l'EU Early Warning System depuis octobre 2022. L'agence nationale de sécurité du médicament l'a classé comme stupéfiant en juin 2023. Le HHC existe sous deux formes épimériques, le 9(R) HHC et le 9(S) HHC. (99)



*Figure 30: Les différentes formes de l'hexahydrocannabinol (HHC)(99)*

Le premier épimère est apparemment plus toxique que le second. Cette étude vise à identifier, séparer et quantifier le HHC et l'un de ses métabolites, le HHC-COOH, dans le plasma et l'urine, et à appliquer cette méthode à un cas d'intoxication non létale. Le HHC n'est pas naturellement présent en grande quantité dans le cannabis ou le chanvre mais il est produit par le THC ou le CBD (cannabidiol) (98) (99)

De plus, le HHC est considéré comme l'un des cannabinoïdes synthétiques les plus puissants, avec une intensité estimée à cinq fois celle du  $\Delta$ -9-THC, ayant des actions similaires sur les récepteurs de CBD. Le HHC est principalement disponible sous forme de résine et d'huile.

Suite aux changements législatifs dans certaines juridictions concernant l'herbe de cannabis, des cannabinoïdes synthétiques non réglementés et bon marché, présentant une diversité structurelle étonnante, ont vu le jour. (100)

### 3. La fabrication du HHC

Conçu en laboratoire, le HHC est élaboré à partir de cannabinoïdes naturels et d'extraits de chanvre de cannabis. Ce cannabinoïde de synthèse résulte d'un processus sophistiqué appelé hydrogénation, étape durant laquelle le HHC est rendu plus stable. Bien que les détails précis de cette procédure demeurent confidentiels, les recherches concluent que le HHC est généralement créé à partir du cannabidiol (CBD). (98)(100)

Pour produire du HHC, il est nécessaire d'utiliser un grand nombre de plantes de cannabis sèches ou de CBD, que l'on fait revenir dans de l'eau en ébullition pour extraire les molécules CBD nécessaires de la résine du cannabis.

L'extrait de CBD prélevé de la résine, est ensuite transformé par cyclisation en un mélange  $\Delta 8 / \Delta 9$ -THC, suivi d'une hydrogénation catalytique pour obtenir un mélange de (9R)-HHC et d'épimères HHC (9S). (99)

Les effets sont directement associés à la molécule de THC et à ses nombreuses fonctions réactives. Les effets psychoactifs du HHC et même du THC sont liés au nombre de carbones. Plus la chaîne contient de carbones, plus l'activité est puissante. Des études précliniques *in vitro* indiquent que le (9R)-HHC possède des propriétés pharmacologiques similaires à celles du THC (98) (99)

Les produits chimiques et les solvants utilisés dans le processus de synthèse étaient de qualité réactive et utilisés sans autre purification. Les solvants organiques utilisés comprennent l'éther diéthylique (Et<sub>2</sub>O), le dichlorométhane (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), le cyclohexane (CE), le chloroforme (CDCl<sub>3</sub>) et l'éthanol (EtOH). Des solutions mères (1 mg/mL) d'étalons de cannabinoïdes de référence certifiée de CBDA,  $\Delta 9$ -THCA, CBGA, CBCA, CBD, CBG, CBC, CBN, ainsi que de  $\Delta 9$ -THC et  $\Delta 8$ -THC (500 µg/mL) ont été achetées chez Cayman Chemical (Ann Arbor, Michigan, USA). Des solutions mères (1 mg/mL) de CBDH,  $\Delta 9$ -THCH, (9R)-HHC et (9S)-HHC ont été obtenues en diluant correctement les composés purs synthétisés en interne. (99)

#### **4. La réaction de synthèse des épimères de 9(R) et 9(S) HHC**

La synthèse des épimères HHC a été effectuée en exposant le CBD à un traitement acide. Selon les conditions réactionnelles, la cyclisation et l'hydrogénation du CBD peuvent générer soit le  $\Delta$ 9-THC, soit le  $\Delta$ 8-THC en tant qu'intermédiaires réactionnels. (98)

Gaoni et Mechoulam ont obtenu le  $\Delta$ 9-THC en traitant le CBD avec de l'acide chlorhydrique (HCl) comme catalyseur pendant une brève période (2 h), tandis que le  $\Delta$ 8-THC a été produit lorsque le CBD a été traité avec de l'acide p-toluènesulfonique (pTSA) pendant une durée plus prolongée. La réduction subséquente de la double liaison sur le groupe terpénique a conduit à un mélange des deux épimères HHC.

L'hydrogénation du  $\Delta$ 9-THC a entraîné un excès d'épimère S par rapport à l'épimère R (rapport d'environ 2 :1), tandis que l'hydrogénation du  $\Delta$ 8-THC a produit un rapport épimérique de 3:1 en faveur de l'épimère R21. (98)

#### **5. Études précliniques du HHC**

Des études précliniques, réalisées sur des modèles cellulaires ou animaux, ont révélé qu'à des concentrations même plus faibles le HHC provoquait des effets indésirables plus sévères que le THC. Les études ont détecté les concentrations après la consommation par une détection immunologique dans un fluide oral.

L'activité psychotrope des épimères HHC a été évaluée lors d'études précliniques par Mechoulam et son équipe en 1980. Cette recherche impliquait l'administration d'épimères individuels de HHC à des singes rhésus. L'étude a comparé les configurations absolues R et S des énantiomères de la molécule HHC.

Les résultats ont révélé que l'épimère avec le substituant méthyle équatorial ((R)-HHC) induisait une stupeur sévère, une ataxie, une immobilité, et d'autres effets secondaires plus sévères que l'épimère S induit

Cependant, les auteurs ont noté que le composé utilisé n'était pas pur et que les impuretés de l'autre épimère auraient pu influencer les résultats. (98) La puissance d'un produit à base de cannabis contenant du HHC dépend de l'abondance d'un épimère par rapport à l'autre. Des études récentes ont rapporté un excès d'épimère 9R dans certains produits industriels à base de chanvre. (98)

## 6. Études analytiques des isomères du CBD de la molécule HHC

La présente étude vise à évaluer l'excès d'épimères résultant de différentes stratégies de synthèse et à déterminer les concentrations des deux épimères dans les produits commerciaux à base de cannabis contenant du HHC. (98) Pour en juger, une chromatographie liquide haute performance couplée à un détecteur à réseau de diodes et à une spectrométrie de masse à haute résolution (HPLC-DAD-HRMS) a été utilisée. En plus des épimères de HHC, dix autres phytocannabinoïdes couramment présents dans les extraits de cannabis ont été analysés, y compris le CBD, le  $\Delta^9$ -THC, le  $\Delta^8$ -THC, le CBG, et le CBC, ainsi que leurs précurseurs carboxylés natifs correspondants (CBDA, THCA, CBGA, et CBCA) et le produit d'oxydation du THC, le CBN. (99)

Enfin, un test comportemental tétrade a été réalisé sur des souris après administration des épimères individuels de HHC, et les résultats ont été comparés à ceux du  $\Delta^9$ -THC. Ce test permet d'évaluer les effets psychoactifs des substances.

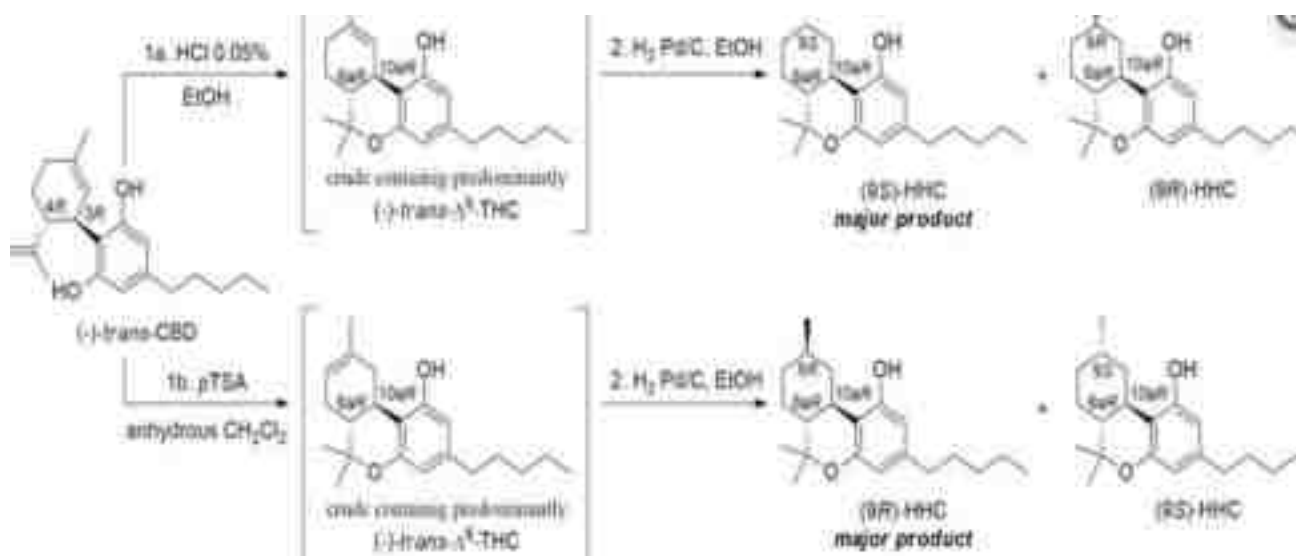


Figure 31: : Synthèse moléculaire des isomères HHC : (9S)-HHC et (9R)-HHC (98)

## 7. Épidémiologie et le marché du HHC

Ainsi, les effets du HHC sont similaires à ceux du THC, incluant l'euphorie, des perceptions altérées et une relaxation accrue. Cependant, les utilisateurs rapportent que le HHC est généralement plus doux et moins anxiogène que le Delta-9 THC, avec des effets relaxants et agréables sans les pensées négatives souvent associées à des doses élevées de THC (99) (100)

Bien qu'il induise un effet de « défonce », il n'est pas classé comme une substance illicite, malgré sa capacité à imiter parfaitement les effets du cannabis. Les effets secondaires du HHC, tels que les vertiges, les nausées, les vomissements, les insomnies, l'anxiété et la paranoïa, se manifestent plus rapidement que ceux du THC naturel. (101)

Face à ces effets nocifs, de nombreux pays, dont le Danemark, l'Autriche, la Belgique et le Royaume-Uni, ont récemment interdit la commercialisation du HHC. En France, l'ANSM a classé cette molécule comme stupéfiante et l'a interdit à la vente en juin 2023, à la suite des rapports émis par les centres d'addictovigilance. (100)

## **XV. La biologie de synthèse des cannabinoïdes**

### **1. Les avantages de l'ingénierie métabolique**

La biologie de synthèse, également connue sous le nom de biologie synthétique, se distingue par une pléthore d'avantages qui en font un domaine de recherche prometteur aux applications diversifiées. (102) Elle autorise la conception et la construction d'organismes novateurs dotés de fonctions spécifiques, offrant ainsi la possibilité de créer des microorganismes aptes à produire des composés précieux tels que les médicaments, biocarburants ou même des matériaux. (103) Cette approche permet aux chercheurs d'optimiser les voies métaboliques naturelles des organismes, améliorant ainsi leur efficacité dans la production de composés spécifiques.

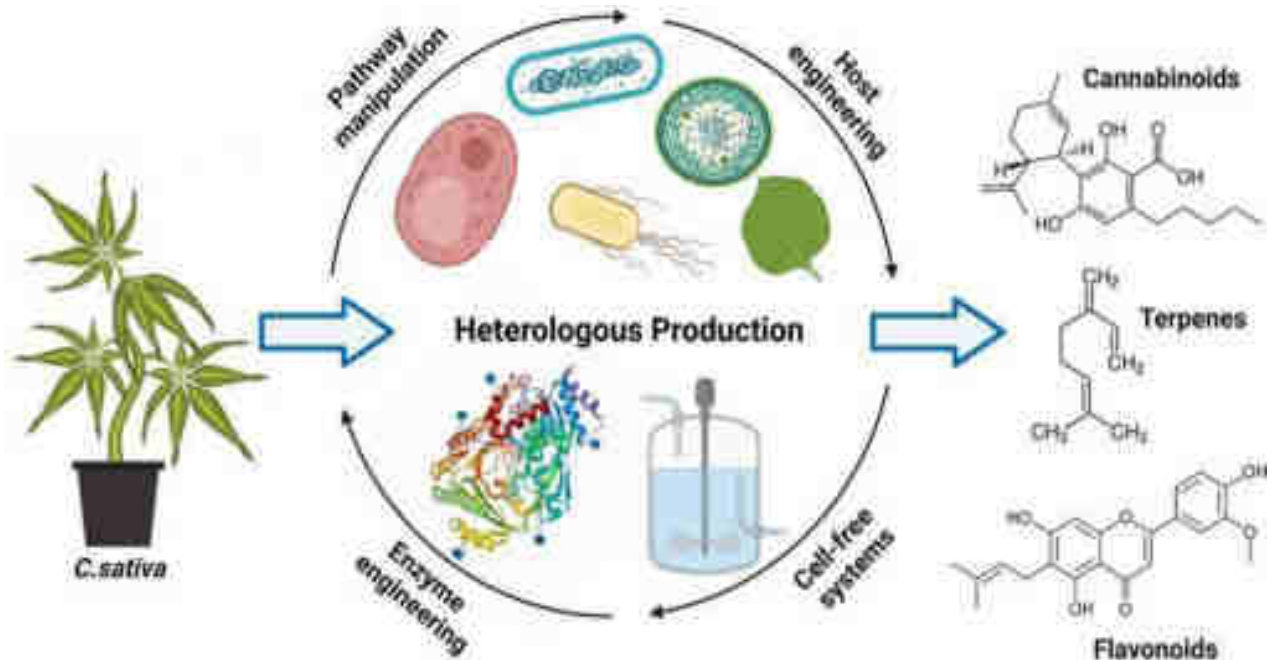
L'ingénierie métabolique s'inscrit dans une méthode de développement durable dans le cadre de remplacement de la synthèse chimique par des procédés de fermentation qui est une méthode plus douce. (103)

La création de voies de biosynthèse artificielles nécessite l'extraction à partir d'un plant de cannabis, transfert, l'expression et le couplage fonctionnel de plusieurs étapes enzymatiques dans un organisme hôte unique, ce qui peut avoir des répercussions physiologiques sur la cellule. (102) (103)

Cette problématique de l'équilibre entre le métabolisme utilisé et les voies métaboliques est explorée à travers l'étude de la flexibilité métabolique de la cellule hôte et les interactions via la voie synthétique qui utilise le métabolisme d'un hôte (103)

Elle ouvre la voie à la production plus rentable de médicaments et de vaccins en utilisant des microorganismes génétiquement modifiés pour synthétiser des composés médicaux. Cette approche

révolutionnaire favorise donc une avancée significative dans la fabrication efficace et économique de produits pharmaceutiques essentiels. (104)



**Figure 32 : Synthèse des cannabinoïdes via l'ingénierie métabolique (103)**

Cette illustration met en lumière la biosynthèse du cannabis par des systèmes bactériologiques, en principe *Escherichia coli* à travers une série de réactions chimiques successives catalysées par des enzymes. (103)

Les recherches scientifiques ont abouti à la synthèse du cycle C terpénoïde des THC, ce qui s'avère particulièrement complexe et nécessite des efforts créatifs.

Progressivement, des études plus approfondies ont été menées sur les phytocannabinoïdes isolés du *cannabis Sativa*, notamment le cannabidiol et le  $\Delta^9$ -THC. (104)

Ces molécules font parties des terpènes, et la plupart des cannabinoïdes présentent une similarité structurelle commune, incluant un résorcinol qui est le méta de l'isomère benzendiol qui est un terpénoïde (104) (105)





**Figure 33 : Résorcinol (méta de l'isomère benzendiol) (105)**

## **2. L'ingénierie métabolique : production de protéines**

Les cannabinoïdes sont obtenus par ingénierie métabolique à partir de la fermentation des levures, que ce soit à travers un organisme métabolique ou végétal. Elles peuvent également être acquises à partir d'autres plantes, telles que l'écorce ou le houblon d'orange. (102)

Les chercheurs tirent des enseignements et des connaissances de l'usage métabolique des hôtes, qui sont des organismes cellulaires tels que les bactéries, les virus, etc. L'hôte le plus prisé est la bactérie *Escherichia Coli*. Certains hôtes non conventionnels peuvent améliorer la faisabilité de la production commerciale hétérogène du CBD. (101)

Les chercheurs ont identifié une piste dans des recherches antérieures pour modifier les gènes de la levure *Saccharomyces cerevisiae* est un organisme modèle en biologie cellulaire et moléculaire en raison de sa facilité de manipulation génétique et de ses processus métaboliques bien compris. En utilisant l'ADN du cannabis incorporé dans le génome codant pour la synthèse de protéines ou du THC, la molécule clé du cannabis. La levure est largement utilisée pour des processus en biotechnologie pour diverses applications.

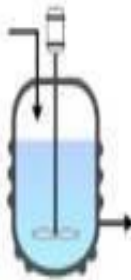
On estime que cette méthode pourrait également être appliquée à la production de cannabis synthétique, avec pour objectif d'utiliser des bactéries pour faciliter et augmenter la synthèse des cannabinoïdes. (102)



Identification des séquences d'ADN des gènes codants pour les enzymes impliquées dans la voie de biosynthèse des cannabinoïdes d'intérêt dans la plante de cannabis.



Les séquences d'ADN sont insérées dans un vecteur qui est ensuite introduit dans des micro-organismes tels que des levures ou des bactéries.



Les micro-organismes modifiés génétiquement sont capable d'effectuer de façon coordonnée toutes les réactions chimiques permettant de produire des cannabinoïdes à l'intérieur de bioréacteurs.



Les cannabinoïdes d'intérêt ainsi produits sont identiques à ceux retrouvés à l'état naturel, c'est-à-dire avec la même structure moléculaire et les mêmes fonctions.

*Figure 34: Schéma simplifié de la synthèse de cannabinoïdes par ingénierie métabolique (103)*

## **XVI. Les dangers liés à la consommation des dérivés des cannabinoïdes de synthèse**

### **1. La dangerosité des substances dérivées du cannabis**

Les effets de la consommation du cannabis synthétique sont semblables à ceux résultants de la consommation du cannabis naturel. Parmi les produits connus du cannabis synthétique on retrouve le Buddha Blue, le K2 ou encore le Spice. (106)

Il y a apparition des dangers pour la santé cardiovasculaire, tels que des arythmies cardiaques et une hypertension artérielle, qui ont été mis en évidence, ainsi que d'autres problèmes liés au système cardiovasculaire. (106) (109)

Les utilisateurs de cannabinoïdes de synthèse sont également susceptibles de faire face à des complications médicales graves, notamment des problèmes respiratoires, des troubles neurologiques et des atteintes aux organes vitaux. (33) (107)

De plus, la qualité de ces produits, en général, ne répond pas aux normes pharmaceutiques, de plus les composés sont souvent contaminés par des sous-produits et des dérivés synthétiques d'origine onéreuse, qui résultent de procédés de synthèse inefficaces voir dangereux. (70)

Ces molécules sont généralement liposolubles et non polaires, composés d'environ 22 à 26 atomes de carbones ce qui les rend susceptibles d'être volatilisés quand ils sont fumés. Le point commun entre les cannabinoïdes naturels et de synthèse est le nombre de carbone saturé dans la chaîne latérale.

Cette chaîne latérale contient entre quatre et neuf atomes de carbone saturés, nécessaires pour une activité optimale. (105)

Les substances chimiques utilisées pour fabriquer cette catégorie de drogues, créées expérimentalement des décennies auparavant, ont donné naissance à des drogues récréatives telles que le Spice et le K2. (106)

Le K2 est élaboré en pulvérisant des produits chimiques synthétiques sur des plantes ou des herbes séchées, conférant ainsi l'apparence du cannabis. Principalement composé de cannabinoïdes de synthèse, conçus pour se lier aux récepteurs CB1 et CB2 dans le cerveau, tout comme le THC.

Le Spice et le K2 sont tous deux des agonistes complets des récepteurs cannabinoïdes, induisant des effets différents du  $\Delta$ -9-tétrahydrocannabinol (THC). (106)

## **2. Études sur une intoxication sévère liée à la consommation de cannabis synthétique**

De nombreuses études médicales surtout au Canada, (27) et rapports scientifiques ont documenté des incidents d'intoxication associés après consommation de cannabis synthétique. Ces recherches, dirigées par en outre des professionnels de la santé et des organismes gouvernementaux, mettent en lumière les impacts graves sur la santé physique et mentale de ces substances. (108) (109)

Bien que ces dérivés soient principalement connus en Amérique, la France reste encore relativement épargnée par ce phénomène, bien que la forme de vaporisation soit en pleine croissance. (106) (107)

## **3. Analyse des marchés en évolution constante entourant les cannabinoïdes synthétiques**

### **a) Situation actuelle du marché du cannabis synthétique**

L'examen de la situation actuelle du marché du cannabis synthétique nécessite une analyse approfondie des tendances, de la demande, de l'offre et de la diversité des produits disponibles. (27) Plusieurs aspects sont à considérer, notamment l'augmentation globale de l'intérêt pour les cannabinoïdes synthétiques en raison de leur potentiel thérapeutique, de la légalisation dans certains endroits, et de la demande croissante de produits alternatifs au cannabis naturel. (109)

Le cannabis a été utilisé jusqu'en 1953 comme traitement contre la douleur en France, contre la spasticité notamment sous forme de teinture mère avant d'être interdit. (110)

En 2022, l'Amérique du Nord a dominé le marché mondial des cannabinoïdes synthétiques et devrait rester la région la plus dominante dans les années à venir. Cela s'explique par plusieurs facteurs, notamment les progrès significatifs dans la légalisation du cannabis, qui ont permis de créer une solide infrastructure pour la recherche et la production de cannabinoïdes synthétiques. (111)

Par exemple, des États comme la Californie, pionniers de l'industrie du cannabis récréatif, ont facilité l'expansion rapide de ce secteur. Des entreprises clés telles que CannabCo Pharmaceutical Corp. et MedReleaf Corp., qui promeuvent l'innovation et l'expansion du marché, sont basées en Amérique du Nord.

Enfin, une base solide de consommateurs et un revenu disponible élevé dans la région soutiennent la demande croissante de produits. (107)

Le marché des cannabinoïdes synthétiques est en pleine expansion en raison de plusieurs facteurs. L'un des principaux moteurs de cette croissance est leur utilisation croissante dans le secteur de la santé pour traiter la douleur chronique et d'autres affections médicales.

Leur efficacité à gérer la douleur et à soulager les symptômes stimule la demande, notamment avec l'augmentation des maladies chroniques comme le cancer et la sclérose en plaques. En outre, la décriminalisation de la consommation de marijuana à des fins récréatives favorise indirectement ce marché. L'introduction de nouvelles formulations et techniques d'administration avancées, ainsi que l'innovation dans le secteur pharmaceutique, ouvrent de nouvelles opportunités. Par exemple, le développement de médicaments à base de cannabinoïdes synthétiques avec des propriétés thérapeutiques améliorées et des effets secondaires réduits suscite un intérêt croissant. (110)

Cependant, le marché des cannabinoïdes synthétiques fait face à certaines limites malgré ses perspectives prometteuses. L'absence de normes et de réglementations pour la fabrication et la distribution de ces produits pose des problèmes de sécurité et de contrôle de la qualité. De plus, les effets secondaires négatifs, tels que la psychose et les problèmes cardiovasculaires, constituent des obstacles importants à son expansion. Néanmoins, des opportunités de croissance existent grâce aux efforts accrus en recherche et développement sur le potentiel médical des cannabinoïdes synthétiques. La légalisation de la marijuana à des fins médicales et récréatives dans plusieurs pays devrait également favoriser l'expansion du marché. De plus, les investissements croissants dans de nouvelles formulations et systèmes d'administration de médicaments pourraient révolutionner le marché. (110) (111)

Certains marchés émergents peuvent devenir d'importants moteurs de croissance pour le développement du cannabis synthétique. Les pays ou régions qui légalisent ou réglementent ces substances offrent des opportunités aux entreprises. (112)

Les drogues synthétiques gagnent en importance en raison de leur coût abordable et de leur facilité de production via des solvants organiques utilisés pour la synthèse. Leur fabrication rapide, indépendante de cultures spécifiques totalement ou partiellement synthétique, complique les efforts de détection et de répression, rendant le marché plus adaptable. (40) (43) (108)

Les constatations des services de contrôle des drogues en Europe et de l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT) indiquent une augmentation de la présence de cannabinoïdes synthétiques sur des fleurs de cannabis CBD, principalement en Suisse. (43) (112)

En 2015, au sein du territoire national, les centres antipoison ont enregistré 52000 appels pour des accidents liés au cannabis synthétique. (109), ces incidents sont en perpétuelle augmentation par rapport aux années précédentes. En 2014 le nombre d'appel signalant les incidents étaient de 3680 et un an plus tôt il était de 2668. (113)

Ces cannabinoïdes synthétiques, importés sous forme de poudres, d'huiles ou de liquides fortement concentrés, sont pulvérisés sur des produits à base d'herbes. (112)

En 2020, des tests de drug checking ont révélé la présence croissante de cannabinoïdes synthétiques dans le cannabis en Suisse. Plus de la moitié des analyses effectuées ont montré une présence de ces substances. Les consommateurs, ne pouvant différencier visuellement, gustativement ou olfactivement ce cannabis synthétique du cannabis traditionnel, l'achètent principalement dans leur cercle social ou, dans d'autres cas, dans la rue, sur internet ou lors d'événements sociaux. Il est plausible que les revendeurs ne connaissent pas toujours la réelle composition du produit qu'ils commercialisent. (112)

#### b) Impact sociale du cannabis

L'utilisation croissante de cannabinoïdes synthétiques a un impact social significatif qui nécessite une analyse approfondie des perceptions publiques et des problèmes liés à la stigmatisation. (112) (6)

La sensibilité aux effets psychotiques du cannabis, principalement dus au THC, augmente chez les consommateurs chroniques de cannabis et d'autres stupéfiants. Des études danoises et l'Institut National sur l'Abus de Drogues aux États-Unis ont examiné les dossiers médicaux de près de 7 millions de patients, démontrant que le THC est le principal constituant psychoactif du cannabis, modifiant la neurotransmission des neurotransmetteurs via une liaison spécifique et saturable.

En raison de la nature souvent illégale ou controversée de ces substances, les utilisateurs peuvent être soumis à la stigmatisation sociale, entraînant une marginalisation, des préjugés et des difficultés d'intégration dans la société.(1) La consommation de substances psychoactives peut également avoir des répercussions sur la santé publique en augmentant la charge des services de santé en raison de problèmes de santé mentale, d'accidents liés à la consommation et des traitements de la dépendance.

La production et la distribution non réglementées de cannabinoïdes synthétiques peuvent nourrir l'économie informelle et les marchés illégaux, contribuant ainsi à des problèmes sociaux et économiques. Les statistiques montrent une prévalence croissante de l'utilisation de ces substances, avec des cas d'exposition documentés, y compris des effets graves tels que la coagulation intravasculaire disséminée, les convulsions et les dysrythmies cardiaques, entraînant parfois des décès. (22) (70)

L'utilisation de cannabinoïdes synthétiques est également associée à des risques accrus de troubles de la santé mentale, tels que l'anxiété, la dépression, les troubles psychotiques et la dépendance, avec des implications significatives sur la vie sociale des individus concernés. Ces données soulignent l'importance cruciale d'une approche éthique et sociale rigoureuse dans la gestion de ces substances synthétiques. (31)

#### **4. La législation du cannabis en Europe et en France**

En 2023, l'EMCDDA a publié de nouveaux rapports sur l'évolution de la consommation du cannabis. Ces rapports visaient à promouvoir une politique commune pour mieux encadrer cette consommation de drogue présumée omniprésente sur l'ensemble des territoires (46) (112)

La législation thérapeutique du cannabis en Europe connaît des évolutions notables. Certains pays comme l'Estonie, l'Autriche, ont adopté une approche progressive en légalisant totalement le cannabis, permettant ainsi aux patients d'y accéder en vente libre ou sur ordonnance, directement dans les pharmacies. (44) (45)

D'autres pays, en 2017, ont autorisé la consommation par le biais d'ordonnances médicales. Cependant, malgré ces avancées, l'accès demeure restreint, poussant certains patients à se tourner vers des circuits illégaux d'approvisionnement en cannabis en provenance de l'étranger. Le 1<sup>er</sup> avril 2024 l'Allemagne légalise l'usage du cannabis récréatif (46)



*Figure 35 : La législation de la consommation du cannabis en Europe (113)*

Cette carte met en évidence les différences législatives concernant la détention et l'usage du cannabis récréatif. À ce jour, aucun pays européen n'a autorisé la production et la distribution de cannabis récréatif comme cela a été fait en Amérique du Nord. Dans la plupart des pays d'Europe détenir du cannabis est passible de sanctions pénales. L'usage du cannabis est également interdit. Contrairement, à d'autres pays en Allemagne et en Espagne la consommation et la détention sont tolérées. (113)

D'après le code de santé publique, l'article 13421- indique que la consommation de cannabis synthétique peut conduire à une réclusion de 1 an d'emprisonnement et 4000 euros d'amende. (47) Actuellement, les tests de dépistage sont des techniques suffisamment fiables pour offrir un haut taux de fiabilité. Actuellement les produits CBD non pharmaceutiques utilisés comme nouvel aliment ne nécessitent pas d'autorisation de mise sur le marché comme ils ne sont pas réglementés sauf si leurs concentrations est supérieure à celle du CBD naturelle (>0.3%). (27) Mais comme ce sont des produits composés de CBD et reproduisant les effets des molécules actives du chanvre ils sont soumis aux mêmes restrictions législatives que les produits cannabinoïdes. (44)



## **XVII. Conclusion**

Les perspectives concernant les méthodes de synthèse du cannabis synthétique et le développement du marché sont vastes et cruciaux pour anticiper les évolutions futures de cette industrie et pour répondre aux défis émergents. Plusieurs axes de développement sont possibles :

- La recherche sur les effets à long terme : Il est essentiel de poursuivre la recherche sur les effets à long terme de la consommation de cannabis synthétique sur la santé humaine. Comprendre les risques pour la santé physique et mentale aidera à informer les politiques de santé publique et à mettre en place des stratégies de prévention efficaces.
- L'évaluation de l'efficacité des réglementations : Il est nécessaire d'évaluer l'efficacité des réglementations actuelles sur la production, la distribution et la vente de cannabis synthétique. Les réglementations doivent être adaptées et renforcées pour contrôler efficacement le marché et réduire les risques pour les consommateurs.
- La surveillance du marché : Une surveillance continue du marché du cannabis synthétique est indispensable pour détecter les nouvelles tendances, les produits émergents et les stratégies de contournement des réglementations. Cette surveillance peut être réalisée à l'aide de techniques de veille stratégique et d'analyse des données.
- L'éducation et prévention : Il est impératif de mettre en place des programmes d'éducation et de prévention ciblés sur les dangers de la consommation de cannabis synthétique. Ces programmes doivent mettre l'accent sur les jeunes et les groupes à risque.
- Le développement de nouveaux traitements : La recherche sur de nouveaux traitements pour les troubles liés à la consommation de cannabis synthétique est nécessaire. Bien que le cannabis puisse présenter des avantages thérapeutiques, il est également associé à certains risques et effets secondaires potentiels, tels que la dépendance, la somnolence, les troubles de la mémoire et de la concentration, ainsi que des effets psychotropes indésirables chez certaines personnes. Malgré les progrès réalisés dans la compréhension des propriétés médicinales du cannabis, il reste encore beaucoup à apprendre sur son utilisation optimale, ses effets à long terme et son interaction avec d'autres médicaments. Des études supplémentaires, y compris des essais cliniques bien conçus, sont nécessaires pour éclairer davantage son utilisation médicale et sa réglementation. Cela peut inclure le développement de thérapies pharmacologiques, de programmes de désintoxication et de soutien psychosocial.

- Le renforcement de la collaboration internationale : La lutte contre le commerce illicite de cannabis synthétique nécessite une collaboration internationale renforcée entre les gouvernements, les organismes de réglementation, les forces de l'ordre et les organisations internationales. Les efforts conjoints peuvent aider à identifier et à démanteler les réseaux de production et de distribution illégaux.

En mettant en œuvre ces perspectives de manière coordonnée et dans sa globalité, il est possible de mieux comprendre et de réguler efficacement les méthodes de synthèse du cannabis synthétique et leur impact sur le marché. Cela permettra de protéger la santé et le bien-être des consommateurs tout en garantissant un environnement réglementaire sûr et équitable pour l'industrie du cannabis.

## Bibliographies

- [1] A. J. Adams, S. D. Banister, L. Irizarry, J. Trecki, M. Schwartz, et R. Gerona, « “Zombie” Outbreak Caused by the Synthetic Cannabinoid AMB-FUBINACA in New York », *N Engl J Med*, vol. 376, n° 3, p. 235-242, janv. 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1610300.
- [2] « Que nous dit la science des addictions ? | MILDECA ». Consulté le: 30 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/que-nous-dit-la-science-des-addictions>
- [3] JF Cheer, JM Wenzel. « Endocannabinoid Regulation of Reward and Reinforcement through Interaction with Dopamine and Endogenous Opioid Signaling », 27 juin 2017.
- [4] TASSIN Jean Paul. (4)*Neurobiologie de l'addiction : proposition d'un nouveau concept*. Information psychiatrique. Vol. (Volume 83), pages 91 à 97, 2007.
- [5] « Neurotransmetteurs et substances psychoactives 3 : Glutamate », MAAD DIGITAL. Consulté le: 30 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.maad-digital.fr/dossiers/neurotransmetteurs-et-substances-psychoactives-3-glutamate>
- [6] R. Maldonado, « Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues », *Ann Pharm Fr*, vol. 68, n° 1, p. 3-11, janv. 2010, doi: 10.1016/j.pharma.2009.12.001.
- [7] Sensi Seed. « (7)Qu'est-ce que le système endocannabinoïde et comment fonctionne-t-il ? Notions de base », 2020. <https://sensiseeds.com/fr/blog/quest-ce-que-le-systeme-endocannabinoide-et-comment-fonctionne-t-il-notions-de-base/>.
- [8] « Modulation endocannabinoïde de la neurotransmission dopaminergique - PMC ». Consulté le: 30 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5608040/>
- [9] Alexander F. Hoffman Carl R. Lupica. « Mechanisms of Cannabinoid Inhibition of GABAASynaptic Transmission in the Hippocampus ». In *PubMed Central*. NLM, 1 avril 2000.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6772239/>.
- [10] « Crystal Structure of the Human Cannabinoid Receptor CB1: Cell ». Consulté le: 30 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674%2816%2931385-X>
- [11] F.Anton, Raymond. « What Is Craving? » *Pubmed Central*, 1999, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism édition.
- [12] Nafiseh Faraji,1,2 Alireza Komaki, Iraj Salehi. « (11) Interaction Between the Cannabinoid and Vanilloid Systems on Anxiety in Male Rats ». In *PubMed Central*. NLM, s. d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5440922/>.
- [13] C.Jeantet. « Evaluation du traitement visuel précoce des visages chez les usagers de cannabis : étude par potentiels évoqués », 2016, SEMANTIC SCHOLAR édition. <https://www.semanticscholar.org/paper/Evaluation-du-traitement-visuel-pr%C3%A9coce-des-visages-Jeantet/647a2435a7722df51e09641ec0ad4a0cb9dd9fef>.

- [14] Ferreira- Junior NC, Campos AC, Guimaraes FS, Del-Bel E, Zimmermann PM. « MÉCANISME D’ACTION ET FONCTION PHYSIOLOGIQUE DU CANNABIDIOL (CBD) ». *Maison Sativa*, 26 juin 2022. <https://maisonsativacbd.fr/blogs/blog/quelles-sont-les-effets-du-cannabidiol-cbd-sur-lorganisme>.
- [15] Danigo, Aurore, Laurent Magy, et Claire Demiot. « TRPV1 dans les neuropathies douloureuses: Des modèles animaux aux perspectives thérapeutiques ». *médecine/sciences* 29, n° 6-7 (juin 2013): 597-606. <https://doi.org/10.1051/medsci/2013296012>.
- [16] Jeantet. C. « Evaluation du traitement visuel précoce des visages chez les usagers de cannabis : étude par potentiels évoqués ». *Semantic Scholar*, 7 décembre 2016. <https://www.semanticscholar.org/paper/Evaluation-du-traitement-visuel-précoce-des-visages-Jeantet/647a2435a7722df51e09641ec0ad4a0cb9dd9fef>.
- [17] « Structure d’un récepteur cannabinoïde et expression fonctionnelle de l’ADNc cloné | Nature ». Consulté le:30 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/346561a0>
- [18] Matthias Schoggl. « Les récepteurs cannabinoïdes ». *CBD Vital*. Consulté le 3 avril 2024. <https://www.cbd-vital.fr/magazine/actualites-generalites/les-recepteurs-cannabinoïdes>.
- [19] Laurent Venance, Raphael Maldonado Olivier Manzoni. « Le système endocannabinoïde central ». In *Med Sci*, 20/No1:45-53. *médecinesciences*. Inserm, 20 janvier 2004. [https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full\\_html/2004/01/medsci2004201p45/medsci2004201p45.html](https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2004/01/medsci2004201p45/medsci2004201p45.html)
- [20] Boyer Christian. « À quoi sert le système endocannabinoïde ? », 2018, La Nutrition édition. <https://www.lanutrition.fr/a-quoi-sert-le-systeme-endocannabinoïde>.
- [21] Origin CBD. « (Comprendre Les Récepteurs Et Le Système Endocannabinoïde) ». *Origine CBD*, 2020. [https://originecbd.fr/smartblog/6\\_Comprendre-les-r%C3%A9cepteurs-et-le-syst%C3%A8me-endoc.html#modalav](https://originecbd.fr/smartblog/6_Comprendre-les-r%C3%A9cepteurs-et-le-syst%C3%A8me-endoc.html#modalav).
- [22] Walker, O. L. S., et alt. « Le rôle du système endocannabinoïde dans les systèmes de reproduction », s. d., Kalapa Clinic édition. <https://www.kalapa-clinic.com/fr/systeme-endocannabinoïde-systemes-de-reproduction/>.
- [23] Leleu-Chavain, Natascha, Christophe Biot, Philippe Chavatte, et Régis Millet. « Du cannabis aux agonistes sélectifs du récepteur CB<sub>2</sub>: Des molécules aux nombreuses vertus thérapeutiques ». *médecine/sciences* 29, n° 5 (mai 2013): 523-28. <https://doi.org/10.1051/medsci/2013295016>.
- [24] Barbara Stella, Francesca Baratta, Carlo Della Pepa, Silvia Arpicco. « Cannabinoid Formulations and Delivery Systems: Current and Future Options to Treat Pain », 4 septembre 2021, National Library of medicine édition, sect. Pubmed Central.
- [25] C. Chen, « Inhibiting degradation of 2-arachidonoylglycerol as a therapeutic strategy for neurodegenerative diseases », *Pharmacol Ther*, vol. 244, p. 108394, avr. 2023, doi: 10.1016/j.pharmthera.2023.108394.
- [26] Marie Lodato. « Le système endocannabinoïde, élément majeur de la signalisation lipidique ». *OREKA, OREKA FORMATION*, volet 3 (23 octobre 2023). <https://www.oreka-formation.com/post/signalisation-lipidique-systeme-endocannabinoïde-huile-cbd>.

- [27] La nutrition « (À quoi sert le système endocannabinoïde ? » *La Nutrition*, 25 octobre 2008. <https://www.lanutrition.fr/a-quoi-sert-le-systeme-endocannabinoide>.
- [28] L. Venance, R. Maldonado, et O. Manzoni, « Le système endocannabinoïde central », *Med Sci (Paris)*, vol. 20, n° 1, p. 4553, janv. 2004, doi: 10.1051/medsci/200420145.arachu
- [29] Pacher, Pál, Sándor Bátkai, et George Kunos. « The Endocannabinoid System as an Emerging Target of Pharmacotherapy ». *Pharmacological Reviews* 58, n° 3 (septembre 2006): 389-462. <https://doi.org/10.1124/pr.58.3.2>.
- [30] Cannabinoïdes de synthèse : aspects pharmacologiques ». *Toxicologie Analytique et Clinique* 27, n° 1 (mars 2015): 23-32. <https://doi.org/10.1016/j.toxac.2014.09.054>.  
AMERI A, BAYEWITCH M, RHEE MH, AVIDOR-REISS T, BREUER A, MECHOULAM R, VOGEL Z.
- [31] King, L. A. et McDermott, S. « Cannabis: fiche drogue », European Monitoring for drugs and drug addiction édition. Consulté le 10 octobre 2023. [https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/cannabis\\_fr](https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/cannabis_fr).
- [32] Vogel, Z., J. Barg, R. Levy, D. Saya, E. Heldman, et R. Mechoulam. « (32) Anandamide, a Brain Endogenous Compound, Interacts Specifically with Cannabinoid Receptors and Inhibits Adenylate Cyclase ». *Journal of Neurochemistry* 61, n° 1 (juillet 1993): 352-55. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1993.tb03576.x>.
- [33] LAUNAY Morgane. « Le cannabis thérapeutique : état des lieux et mise en place en France ». Thèse de doctorat, Faculté de pharmacie, 2020. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03076699/document>.
- [34] SORIN Charlotte. « Place du cannabis thérapeutique dans le traitement des douleurs chroniques, en route vers sa reconnaissance médicale ? » Thèse de doctorat, université de pharmacie, 2017. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01674819/document>.
- [35] AMERI A, BAYEWITCH M, RHEE MH, AVIDOR-REISS T, BREUER A, MECHOULAM R, VOGEL Z. « Système endocannabinoïde et cannabinoïdes exogènes », s. d., blognutritionsante édition.
- [36] « Cannabinoïde-synthese\_vdef.pdf ». Consulté le: 30 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: [https://srae-addicto-pdl.fr/wp-content/uploads/2023/03/15\\_Cannabinoïde-synthese\\_vdef.pdf](https://srae-addicto-pdl.fr/wp-content/uploads/2023/03/15_Cannabinoïde-synthese_vdef.pdf)
- [37] Bruneau Diane. « Le cannabis *Sativa*: une plante psychotrope ayant des intérêts thérapeutiques ». Faculté de pharmacie de Rennes, 2016. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01758250>.
- [38] La Beuhtique. « Fleurs de CBD : le guide parfait pour débuter », 17 juillet 2023, La Beuhtique édition, sect. Guide d'achat. <https://labeuhtique.com/fleurs-de-cbd-le-guide-parfait-pour-debuter>.
- [39] BERTRAND Olivier. « LES REPRESENTATIONS DES MEDECINS GENERALISTES CONCERNANT LE CANNABIS, L'ALCOOL ET LE TABAC ». Thèse de doctorat en médecine, Université de médecine, 2014. [https://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUMED\\_T\\_2014\\_BERTRAND\\_OLIVIER.pdf](https://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUMED_T_2014_BERTRAND_OLIVIER.pdf).
- [40] Lucie G. « Les Cannabinoïdes Et Leurs Effets ». *sixty8*, 7 février 2023. <https://sixty8.fr/blog/post/les-cannabinoïdes-et-leurs-effets?id=78>.

- [41] SCHMITTLIN Céline Le cannabis : historique et utilisation actuelle en thérapeutique ». Thèse de doctorat, UFR Sciences de la santé, 2023. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04099266/document>.
- [42] Aung, M.M, Auwarter V, Compton D.R. « cannabinoïdes de synthèse : fiche drogue ». *EUDA European Union Drugs Agency*, s. d. [https://www.euda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cannabinoids\\_fr](https://www.euda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cannabinoids_fr).
- [43] HUET Alizee. « Cannabis et cannabinoïdes en thérapeutique : comparaison des législations étrangères et situation en France en 2021 ». Université de pharmacie, 2021. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03463920/file/HUET-Alizee.pdf>.
- [44] Compain Florent. « Cannabis : sortir du statu quo, vers une légalisation encadrée ». *JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE*, 2023. [https://www.lecese.fr/sites/default/files/pdf/Avis/2023/2023\\_02\\_cannabis.pdf](https://www.lecese.fr/sites/default/files/pdf/Avis/2023/2023_02_cannabis.pdf).
- [45] Le Monde AFP. « L'Allemagne légalise le cannabis récréatif avec une des lois les plus libérales d'Europe », 23 février 2024, Le Monde édition.
- [46] Edgar Planchenault. « Cannabinoïdes de synthèse, parcours de soin et stratégies thérapeutiques: enquête en ligne sur le regard et les attentes des médecins de premier recours et des médecins addictologues ». Médecine, faculté de médecine Caen, 2022. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04003823/file/PLANCHENAUULT%20Edgar%20Psy.pdf>.
- [47] code de la santé publique. « Code de la santé publique : Chapitre Ier : Peines applicables. Article L13421-1 ». *Legifrance*, s. d. [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000043343299](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043343299).
- [48] Histoire des extractions de marijuana [Internet]. [cité 2 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.philosopherseeds.com/blog/fr/histoire-extractions-marijuana/>
- [49] Lazarjani, Masoumeh Pourseyed, Owen Young, Lidya Kebede, et Ali Seyfoddin. « Processing and Extraction Methods of Medicinal Cannabis: A Narrative Review ». *Journal of Cannabis Research* 3, n° 1 (décembre 2021): 32. <https://doi.org/10.1186/s42238-021-00087-9>.
- [50] J. A. S. Crippa, F. S. Guimarães, A. W. Zuardi, et J. E. C. Hallak, « Dr. Raphael Mechoulam, cannabis and cannabinoids research pioneer (November 5, 1930–March 9, 2023) and his legacy for Brazilian pharmacology », *Braz J Psychiatry*, vol. 45, n° 3, p. 201-202, juin 2023, doi: 10.47626/1516-4446-2023-0047.
- [51] Potier Pierre. « Recherche de substances naturelles à activité thérapeutique », 2012, Med Sci édition, sect. Forum.
- [52] « Raphael Mechoulam: Le pionnier du cannabis médicinal », Kalapa Clinic. Consulté le: 30 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.kalapa-clinic.com/fr/raphael-mechoulam-le-pionnier-du-cannabis-medicinal/>
- [53] KORSIA MEFFRE Stéphane. « Cannabis thérapeutique : vers une expérimentation de l'usage dans 5 indications ». *VIDAL*, 24 juillet 2019, Vidal.fr édition. <https://www.vidal.fr/actualites/23604-cannabis-therapeutique-vers-une-experimentation-de-l-usage-dans-5-indications.html>.
- [54] « Raphael Mechoulam, le père des cannabinoïdes est décédé ». Consulté le: 30 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://highsociety.fr/blogs/actualites/raphael-mechoulam-decede>

- [55] blog CBD, the greenstore. « (55) DÉCÈS DE RAPHAEL MECHOULAM : LE PÈRE DE LA RECHERCHE CANNABIQUE ». *The greenstore*, 14 mars 2023.
- [56] « Synthetic pathways to tetrahydrocannabinol (THC): an overview - Organic & Biomolecular Chemistry (RSC Publishing) DOI:10.1039/D0OB00464B ». Consulté le: 30 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2020/ob/d0ob00464b>
- [57] (Verhoeckx, K. C., Korthout, H. A., van Meeteren-Kreikamp, A. P., Ehlert, K. A., Wang, M., van der Greef, J., & Rodenburg, R. J. (2006).
- [58] National Academies of Sciences E, Division H and M, Practice B on PH and PH, Agenda C on the HE of MAER and R. Cannabis. In: *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research* [Internet]. National Academies Press (US); 2017 [cité 2 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425762/>
- [59] PACZESNY Marine. « *cannabis Sativa L. : étude botanique et chimique : propriétés médicales et état des lieux sur la réglementation* ». Thèse de doctorat, Faculté de pharmacie, 2014.
- [60] McPARTLAND John. M. « Cannabis Systematics at the Levels of Family, Genus, and Species », 2108, National Institutes of Health. édition. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6225593/>.
- [61] « THC et CBD : Similitudes et différences entre frères et sœurs - PMC ». Consulté le : 30 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9898277/>
- [62] Stasiłowicz Anna. « cannabis Sativa L. as a Natural Drug Meeting the Criteria of a Multitarget Approach to Treatment », 14 janvier 2021, Pubmed Central édition, sect. 778.
- [63] « Les différentes espèces de Cannabis ». *Culture Cannabis*, nuage de chanvre, 3 avril 2021. <https://nuagedechanvre.com/especes-de-cannabis-sativa-indica-hybride/>.
- [64] CLARK Connell, Robert. (64) *La botanique du Cannabis*. Editions du lézard., 2004. livre. CLEFS CEA. « Les principales techniques d'extraction, de séparation et d'analyse ».
- [65] Renard Justine. « Dissiper la fumée entourant le cannabis Effets du cannabis fumé sur l'appareil respiratoire et cardiovasculaire ». *CCDUS*, 2020.
- [66] [M. Underner, G. Peiffer, J. Perriot, et N. Jaafari, « Atteintes pulmonaires liées au cannabis inhalé », *La Presse Médicale Formation*, vol. 1, n° 4, p. 405409, oct. 2020, doi: 10.1016/j.lpmfor.2020.09.021.s sxc
- [67] Atteintes pulmonaires liées au cannabis inhalé - PMC ». Consulté le: 30 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7531428/>
- [68] M. K. Levings, R. Bacchetta, U. Schulz, et M. G. Roncarolo, « The role of IL-10 and TGF-beta in the differentiation and effector function of T regulatory cells », *Int Arch Allergy Immunol*, vol. 129, n° 4, p. 263276, déc. 2002, doi: 10.1159/000067596.
- [69] « Action antitumorale des cannabinoïdes : la cellule tumorale et son environnement | Fundación CANNA: Investigación y análisis de Cannabis ». Consulté le: 30 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fundacion-canna.es/fr/action-antitumorale-des-cannabinoïdes-la-cellule-tumorale-et-son-environnement>

- [70] Deborde, Thérèse, et Anne-Claire Brisacier. « (70) Usage de cannabis et complications cardiovasculaires et neuro-vasculaires »: *Psychotropes* Vol. 22, n° 3 (23 janvier 2017): 157-83. <https://doi.org/10.3917/psyt.223.0157>.
- [71] « Le cannabidiol atténue les voies de signalisation du dysfonctionnement cardiaque, du stress oxydatif, de la fibrose, de l'inflammation et de la mort cellulaire dans la cardiomyopathie diabétique - PMC ». Consulté le: 30 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3026637/>
- [72] Corsi Daniel J. 2021. « The Effects of Cannabis on Female Reproductive Health Across the Life Course ». *PubMed Central*, aout 2021, NIH édition. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8380785/>
- [73] Graves, Lisa E., Magali Robert, Victoria M. Allen, Sumeet Dama, Robert L. Gabrys, Robert L. Tanguay, Suzanne D. Turner, Courtney R. Green, et Jocelynn L. Cook. « Directive Clinique No 425b : Le Cannabis Aux Différentes Périodes de La Vie Des Femmes — Partie 2 : Grossesse, Période Postnatale et Allaitement ». *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 44, no 4 (avril 2022): 445-454.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2022.02.012>.
- [74] HERNANDEZ.F. « Etude de cohorte dans une maternité du centre de Marseille Prévalence de la consommation, aspect socio démographiques et évaluation des connaissances ». Université de pharmacie, 2018.
- [75] Institut de recherche du Canada. 2017. « Science ou science-fiction : le sexe et le genre ont-ils une influence sur la consommation de cannabis ? » *Gouvernement du Canada*, 2017. <https://cihr-irsc.gc.ca/f/50594.html>.
- [76] Kintz.P. « Cannabis et cannabinoïdes de synthèse. À propos de leur détection biologique ». *Pubmed*, 16 avril 2020, Pubmed Central édition, sect. PMC7161525.
- [77] « Que sont les cannabinoïdes ? Où trouve-t-on les cannabinoïdes ? | Fundación CANNA: Investigación y análisis de Cannabis ». Consulté le :30 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fundacion-canna.es/fr/que-sont-les-cannabinoïdes-ou-trouve-t-les-cannabinoïdes>
- [78] ANSM. « Mise en place de l'expérimentation du cannabis médical ». *ANSM*, 26 mars 2021. <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/mise-en-place-de-l-experimentation-du-cannabis-medical>.
- [79] CNIL. « Santé : la CNIL adopte deux référentiels concernant les accès précoces et les accès compassionnels », 16 novembre 2022, CNIL édition. <https://www.cnil.fr/fr/sante-la-cnil-adopte-deux-referentiels-concernant-les-acces-precoces-et-les-acces-compassionnels>.
- [80] olivier Bertrand. « LES REPRESENTATIONS DES MEDECINS GENERALISTES CONCERNANT LE CANNABIS, L'ALCOOL ET LE TABAC ». Médecine, faculté de médecin de Nancy, 2014. [https://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUMED\\_T\\_2014\\_BERTRAND\\_OLIVIER.pdf](https://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUMED_T_2014_BERTRAND_OLIVIER.pdf).
- [81] ALKEM Laboratoires Limited. « Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC) ROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL DE DONNEES MARINOL 2,5 mg, capsule molle (dronabinol) ». France, 2022.



<https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/pharmacien/pharmacien/mon-exercice-professionnel/les-foires-aux-questions/experimentation-du-cannabis-medical>

[82] « EPIDYOLEX 100 mg/ml sol buv », VIDAL. Consulté le: 30 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/epidyolex-100-mg-ml-sol-buv-205318.html>

[83] A. Huet, « Cannabis et cannabinoïdes en thérapeutique : comparaison des législations étrangères et situation en France en 2021 ».

[84] Sonnet Maxime. « (Cannabis thérapeutique : prise en charge à l'officine ». Faculté de pharmacie, 2022. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03615027v1/document>.

[85] Sabir Maria. « cannabis thérapeutique: avantages et défis médicaux ». Présentation au sein de l'hôpital psychiatrique Universitaire, Maroc, 2020. <https://slideplayer.fr/slide/18075560/>.

[86] Rédaction Enquêtes. « Le cannabis médical va-t-il bientôt se généraliser en France ? », 23 mai 2023, Actu.fr édition. [https://actu.fr/societe/enquete-cannabis-medical-va-t-il-bientot-se-generaliser-aux-patients-francais\\_59614804.html](https://actu.fr/societe/enquete-cannabis-medical-va-t-il-bientot-se-generaliser-aux-patients-francais_59614804.html).

[87] Mills, Brooke, Andres Yepes, et Kenneth Nugent. « Synthetic Cannabinoids ». *The American Journal of the Medical Sciences* 350, n° 1 (juillet 2015): 59-62. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0000000000000466>.

[88] Barry M. Trost. « Synthesis of (-)- $\Delta^9$ -trans Tetrahydrocannabinol - Stereocontrol via Mo-catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation Reaction », mars 2007, NIH Public Access édition. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2597621/pdf/nihms-63835.pdf>.

[89] Chacon T. Fransisco. « Secondary Terpenes in *cannabis Sativa* L.: Synthesis and Synergy », 1 décembre 2022, Pubmed Central édition. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9775512/>.

[90] E. B. Russo, J. Plumb, et V. L. Whiteley, « Novel Solventless Extraction Technique to Preserve Cannabinoid and Terpenoid Profiles of Fresh Cannabis Inflorescence », *Molecules*, vol. 26, n° 18, p. 5496, sept. 2021, doi: 10.3390/molecules26185496.

[91] Les différents modes d'extraction des huiles de CBD [Internet]. [cité 2 avr 2024]. Disponible sur: <https://lelabdubonheur.fr/blog/post/les-differents-modes-d'extraction-des-huiles-de-cbd.html>

[92] Russo, Ethan B., Jeremy Plumb, et Venetia L. Whiteley. « Novel Solventless Extraction Technique to Preserve Cannabinoid and Terpenoid Profiles of Fresh Cannabis Inflorescence ». *Molecules* 26, n° 18 (10 septembre 2021): 5496. <https://doi.org/10.3390/molecules26185496>.

[93] Brooks, W. H., W. C. Guida, et K. G. Daniel. « The Significance of Chirality in Drug Design and Development ». *Current Topics in Medicinal Chemistry* 11, n° 7 (2011): 760-70. <https://doi.org/10.2174/156802611795165098>.

[94] ONUDC. « Méthodes recommandées pour l'identification et l'analyse des agonistes synthétiques des récepteurs cannabinoïdes contenus dans des substances saisies ». 2014, MANUEL À L'USAGE DES LABORATOIRES NATIONAUX D'ANALYSE DES DROGUES édition.

[95] Boudin, Coralie, Jean-François Jourdil, Hélène Eysseric-Guerin, Françoise Stanke-Labesque, et Théo Willeman. « Analyse de l'hexahydrocannabinol (HHC) : identification des épimères 9(R) et 9(S)

du HHC et de son métabolite HHC-COOH par GC-MS et LC-MS/MS dans le plasma et l'urine ». *Toxicologie Analytique et Clinique* 36, n° 1 (mars 2024): 4-5.  
<https://doi.org/10.1016/j.toxac.2023.10.007>.

[96] What is HHC-O Acetate ». 26 septembre 2022. <https://jjhempdispensary.com/blog/what-is-hhco/>.

[97] researchGate. « -Chemical structure of HHCP. » Fresenius environmental bulletin, mars 2013.

[98] RUSSO Fabiana. « Synthesis and pharmacological activity of the epimers of hexahydrocannabinol (HHC) ». *PubMed Central*, 8 juillet 2023, NIH édition.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10329643/>

[99] Nasrallah Daniel. J. « Studies Pertaining to the Emerging Cannabinoid Hexahydrocannabinol (HHC) ». *PubMed Central*, 15 septembre 2023, NIH édition.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10510108/>.

[100] « [https://www.lemonde.fr/societe/article/2023/05/15/le-hhc-nouveau-cannabis-de-synthese-en-vente-libre-suscite-l-inquietude\\_6173402\\_3224.html](https://www.lemonde.fr/societe/article/2023/05/15/le-hhc-nouveau-cannabis-de-synthese-en-vente-libre-suscite-l-inquietude_6173402_3224.html) ». Consulté le : 30 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.lemonde.fr/societe/article/2023/05/15/le-hhc-nouveau-cannabis-de-synthese-en-vente-libre-suscite-l-inquietude\\_6173402\\_3224.html](https://www.lemonde.fr/societe/article/2023/05/15/le-hhc-nouveau-cannabis-de-synthese-en-vente-libre-suscite-l-inquietude_6173402_3224.html)

[101] L'ANSM classe l'hexahydrocannabinol (HHC) et deux de ses dérivés sur la liste des stupéfiants ». *ANSM*, 12 juin 2023. Source ([Colorado Cannabis Tours and 420 Hotels](#)) .

[102] B. Raimbault, « Dans l'ombre du génie génétique : le génie métabolique », *Natures Sciences Sociétés*, vol. 29, n° 3, p. 262-273, 2021, doi: 10.1051/nss/2021063.

[103] Audrey Kamwa Ngne, M. Sc. et Axelle Marchand, M. Sc. « Au-delà de la plante : la biosynthèse de cannabinoïdes par des micro-organismes ». *Institut national de santé publique du Québec*, février 2022.

[104] [« La biochimie des phytocannabinoïdes et l'ingénierie métabolique de leur production dans des systèmes hétérologues - PMC ». Consulté le: 30 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7957758/>

[105] *PubChem*. « Resorcinol ». s. d., national library of Medicine édition.  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Resorcinol#section=Structures>.

[106] Association nationale de toxicologie et d'addictologie de prévention en. « Les « cannabis » de synthèse (Spice, K2, Buddha blue...) », décembre 2019, Fiche Repères édition. <https://addictions-france.org/datafolder/uploads/2021/02/Fiche-Reperes-Cannabis-de-synthese.pdf>.

[107] World Health Organization. (107) *The Health and Social Effects of Nonmedical Cannabis Use*. Geneva: World Health Organization, 2016. <https://iris.who.int/handle/10665/251056>.

[108] J.-P. Goullé et M. Guerbet, « L'usage récréatif du cannabis : des effets aux méfaits. Données épidémiologiques », *Bull Acad Natl Med*, vol. 204, n° 6, p. 543-550, juin 2020, doi: 10.1016/j.banm.2020.04.001.

[109] Éric Janssen, Stanislas Spilka, Magali Martinez, Michel Gandilhon, Anne-Claire Brisacier, Christophe Palle, Thomas Néfau. « Cannabis et cannabinoïdes de synthèse ». *Drogues et addictions - Données essentielles*, juin 2013, JORF édition, sect. spécialités pharmaceutiques.

[110] SANTI Pascale, Cabut Sandrine. « La fin d'un interdit ». *Le Monde*, 12 septembre 2013. [https://www.lemonde.fr/sciences/article/2013/09/09/cannabis-la-fin-d-un-interdit\\_3473572\\_1650684.html](https://www.lemonde.fr/sciences/article/2013/09/09/cannabis-la-fin-d-un-interdit_3473572_1650684.html).

[111] Vantage Market Research. « Étude de marché avantageuse ». *Vantage Market Research*, 2023, système de santé édition.

[112] rapport européen sur les drogues 2024. « Comprendre le phénomène des drogues en Europe en 2024 – principales évolutions (Rapport européen sur les drogues 2024) ». *EMCDDA*, European Union drugs agency. [https://www.euda.europa.eu/publications/european-drug-report/2024/drug-situation-in-europe-up-to-2024\\_fr](https://www.euda.europa.eu/publications/european-drug-report/2024/drug-situation-in-europe-up-to-2024_fr).

[113] Jean-Pierre de la Rocque. Les géants mondiaux du cannabis visent maintenant l'Europe. *Challenge*, 2019. [https://www.challenges.fr/entreprise/grande-conso/l-europe-fait-planer-les-majors-du-cannabis\\_690621](https://www.challenges.fr/entreprise/grande-conso/l-europe-fait-planer-les-majors-du-cannabis_690621).