



**HAL**  
open science

# Étude de la teneur en phytocannabinoides de fleurs de cannabis commercialisées en région PACA et du retentissement médico-juridique chez les sujets consommateurs

Marc Faltot

## ► To cite this version:

Marc Faltot. Étude de la teneur en phytocannabinoides de fleurs de cannabis commercialisées en région PACA et du retentissement médico-juridique chez les sujets consommateurs. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03832022

**HAL Id: dumas-03832022**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03832022v1>

Submitted on 27 Oct 2022

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

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



Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**Etude de la teneur en phytocannabinoïdes de fleurs de cannabis  
commercialisées en région PACA et du retentissement médico-juridique  
chez les sujets consommateurs**

# **T H E S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 18 Octobre 2022**

**Par Monsieur Marc FALTOT**

**Né le 26 août 1993 à Toulon (83)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de BIOLOGIE MÉDICALE OPTION BIOLOGIE GENERALE

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Madame le Professeur PELISSIER-ALICOT Anne-Laure**

**Président**

**Madame le Docteur (MCU-PH) TUCHTAN Lucile**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur FABRESSE Nicolas**

**Directeur**

**Monsieur le Docteur VILLA Antoine**

**Assesseur**

**Madame le Docteur POCHARD Liselotte**

**Assesseur**

## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	:	<b>Pr. Georges LEONETTI</b>
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI
<b>Asseseurs :</b>		
➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

### **Chargés de mission :**

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

## ÉCOLE DE MEDECINE

<b>Directeur</b>	:	<b>Pr. Jean-Michel VITON</b>
------------------	---	------------------------------

### **Chargés de mission**

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

## ÉCOLE DE MEDECINE DENTAIRE

**Directeur** : **Pr. Bruno FOTI**

## ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

**Chargés de mission**

- 1<sup>er</sup> cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Cécile NINA

## ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

- Masso-kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

## ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

**Chargés de mission**

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGEADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUVE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick  
CHOUX Maurice  
CIANFARANI François  
CLAVERIE Jean-Michel  
CLEMENT Robert  
COMBALBERT André  
CONTE-DEVOLX Bernard  
CORRIOL Jacques  
COULANGE Christian  
CURVALE Georges  
DALMAS Henri  
DE MICO Philippe  
DELPERO Jean-Robert  
DESSEIN Alain  
DELARQUE Alain  
DEVIN Robert

LAFFARGUE Pierre  
LAUGIER René  
LE TREUT Yves  
LEVY Samuel  
LOUCHET Edmond  
LOUIS René  
LUCIANI Jean-Marie  
MAGALON Guy  
MAGNAN Jacques  
MALLAN- MANCINI Josette  
MALMEJAC Claude  
MARANINCHI Dominique  
MARTIN Claude  
MATTEI Jean François  
MERCIER Claude  
METGE Paul

MM MICHOTÉY Georges  
MIRANDA François  
MONFORT Gérard  
MONGES André  
MONGIN Maurice  
MUNDLER Olivier  
NAZARIAN Serge  
NICOLI René  
NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert

VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAMBUC Roland  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jacques  
SARLES - PHILIP Nicole  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SEITZ Jean-François  
SERMENT Gérard  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THIRION Xavier  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène

## EMERITAT

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

### 2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016



## EMERITAT

### 2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTE Bernard	31/08/2019

### 2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

### 2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019
M. le Professeur	RIDINGS Bernard	31/08/2021

### 2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

### 2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021

# EMERITAT

M. le Professeur

NAZARIAN Serge

31/08/2021

## Honoris causa

<b>1967</b>	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
<b>1974</b>	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
<b>1975</b>	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
<b>1976</b>	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
<b>1977</b>	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
<b>1978</b>	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
<b>1980</b>	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
<b>1981</b>	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
<b>1982</b>	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
<b>1985</b>	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
<b>1986</b>	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)

<b>1987</b>	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
<b>1988</b>	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
<b>1989</b>	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
<b>1990</b>	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
<b>1991</b>	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
<b>1992</b>	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
<b>1994</b>	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
<b>1995</b>	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
<b>1997</b>	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
<b>1998</b>	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
<b>1999</b>	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

D. COLLEN (Belgique)  
S. DIMAURO (U. S. A.)

**2000**

MM. les Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)  
C. R. CONTI (U.S.A.)

**2001**

MM. les Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)  
G. HUGUES (Grande Bretagne)  
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

**2002**

MM. les Professeurs

M. ABEDI (Canada)  
K. DAI (Chine)

**2003**

M. le Professeur  
Sir

T. MARRIE (Canada)  
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

**2004**

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

**2005**

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

**2006**

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

**2007**

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric
ALIMI Yves	COSTELLO Régis
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine
AMBROSI Pierre	COWEN Didier
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle
BARTHET Marc	DISDIER Patrick
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand
BERBIS Julie	EBBO Mikael
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane
BOYER Laurent	GABERT Jean
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad
BRUE Thierry	GAUDART Jean
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric

# PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues
<i>PANUEL Michel Surnombre</i>	ROCH Antoine
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard
PAROLA Philippe	ROLL Patrice
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique
PELLISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle
PHAM Thao	SCAVARDA Didier
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor
POINSO François	SIMON Nicolas
RACCAH Denis	STEIN Andréas
RANQUE Stéphane	TAIEB David
<i>RAOULT Didier Surnombre</i>	THOMAS Pascal
REGIS Jean	THUNY Franck
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick
RICHERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

## PROFESSEUR CERTIFIE

*BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021*  
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

## PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

GUIEU Régis  
GUIS Sandrine  
GUYE Maxime  
GUYOT Laurent  
*GUYS Jean-Michel Surnombre*  
HABIB Gilbert  
HARDWIGSEN Jean  
HARLE Jean-Robert  
HOUVENAEGHEL Gilles  
JACQUIER Alexis  
JOURDE-CHICHE Noémie  
JOUVE Jean-Luc  
KAPLANSKI Gilles  
KARSENTY Gilles  
*KERBAUL François détachement*  
KRAHN Martin  
LAFFORGUE Pierre  
LAGIER Jean-Christophe  
LAMBAUDIE Eric  
LANCON Christophe  
LA SCOLA Bernard  
LAUNAY Franck  
LAVIEILLE Jean-Pierre  
LE CORROLLER Thomas  
LECHEVALLIER Eric  
LEGRE Régis  
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale  
LEONE Marc  
LEONETTI Georges  
LEPIDI Hubert  
LEVY Nicolas  
MACE Loïc  
MAGNAN Pierre-Edouard  
MANCINI Julien  
MEGE Jean-Louis  
MERROT Thierry  
METZLER/GUILLEMAIN Catherine  
MEYER/DUTOUR Anne  
MICCALEF/ROLL Joëlle  
MICHEL Fabrice  
MICHEL Gérard  
MICHEL Justin  
MICHELET Pierre  
MILH Mathieu  
MILLION Matthieu  
MOAL Valérie  
MORANGE Pierre-Emmanuel  
MOULIN Guy  
MOUTARDIER Vincent  
NAUDIN Jean  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier  
NICOLLAS Richard  
NGUYEN Karine  
OLIVE Daniel  
OLLIVIER Matthieu  
OUAFIK L'Houcine  
OVAERT-REGGIO Caroline  
PADOVANI Laetitia



## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier

VALERO René

VAROQUAUX Arthur Damien

VELLY Lionel

VEY Norbert

VIDAL Vincent

VIENS Patrice

VILLANI Patrick

VITON Jean-Michel

VITTON Véronique

*VIEHWEGER Heide Elke détachement*

VIVIER Eric

XERRI Luc

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>disponibilité</i> )	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique ( <i>disponibilité</i> )
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Héléne
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
 CALVET-MONTREDON Céline  
 FORTE Jenny  
 JANCZEWSKI Aurélie  
 NUSSLI Nicolas  
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS**

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**ESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS  
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)  
GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
POUGET Benoît (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)

LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH) *Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*  
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)  
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)  
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale  
ET Technologies de Communication 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)  
GIORGI Roch (PU-PH)  
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
FLECHER Xavier (PU-PH)  
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)  
PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*  
ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
TROPANO Patrick (PU-PH)

**ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702 CANCÉROLOGIE ; RADIOTHERAPIE**

BERTUCCI François (PU-PH)  
CHINOT Olivier (PU-PH)  
COWEN Didier (PU-PH)  
DUFFAUD Florence (PU-PH)  
GONCALVES Anthony (PU-PH)  
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
PADOVANI Laetitia (PH-PH)  
SALAS Sébastien (PU-PH)  
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
TABOURET Emeline (MCU-PH)

BONELLO Laurent (PU-PH)  
BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
CUISSSET Thomas (PU-PH)  
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
HABIB Gilbert (PU-PH)  
PAGANELLI Franck (PU-PH)  
THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
SEBAG Frédéric (PU-PH)  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)  
BIRNBAUM David (MCU-PH)  
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)  
GUERIN Carole (MCU-PH)  
MEGE Diane (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402 CHIRURGIE INFANTILE 5402**

*GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
LAUNAY Franck (PU-PH)  
MERRROT Thierry (PU-PH)  
*VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement*  
DARIEL Anne (MCU-PH)  
FAURE Alice (MCU-PH)  
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

**FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503 CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
GUYOT Laurent (PU-PH)  
  
FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 NGYUEN Karine (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
*BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre*  
 BRETELLE Florence (PU-PH)  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BERBIS Julie (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**IMMUNOLOGIE 4703**

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 MILLION Matthieu (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

ELDIN Carole (MCU-PH)

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

*KERBAUL François (PU-PH) détachement*

MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU  
 VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
 EBBO Mikael (PU-PH)  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

**MEDECINE GENERALE 5303**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2012 (MOAL Valérie (PU-PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) DUFOUR Henry (PU-PH)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/11/2012) FUENTES Stéphane (PU-PH)

**NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**NEPHROLOGIE 5203**

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

**NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

**PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502****PHILOSOPHIE 17**



RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

*DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)*

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

**CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16**

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

**RHUMATOLOGIE 5001**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

*PANUEL Michel (PU-PH) surnombre*

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

**HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4801**

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

GAINNIER Marc (PU-PH)  
GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
ROCH Antoine (PU-PH)  
  
HRAIECH Sami (MCU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
KARSENTY Gilles (PU-PH)  
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
ROSSI Dominique (PU-PH)

# Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier grandement mon directeur de thèse, le Dr Nicolas FABRESSE, pour toute son aide. J'ai eu le privilège d'avoir pu bénéficier de ses conseils et de son appui scientifique qui m'ont guidé au cours de l'élaboration de cette thèse.

Je remercie également le Professeur PELISSIER-ALICOT Anne-Laure pour avoir eu la gentillesse d'accepter la présidence de mon jury, je vous en suis très reconnaissant.

J'adresse tous mes remerciements au DR POCHARD Liselotte, au Dr TUCHTAN Lucile ainsi qu'au Dr VILLA Antoine pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant de faire partie de mon jury de thèse.

Je remercie l'ensemble des membres du laboratoire de Pharmacocinétique – Toxicocinétique avec lesquels j'ai apprécié d'échanger au quotidien, j'ai passé une année formidable en votre compagnie. Je tiens en particulier à remercier Jenny, Magali, Elodie et Carole pour leur patience et ces moments magiques à copieusement réprouver les humeurs capricieuses de notre cher Orbitrap®.

À tous mes co-internes, vous avez chacun su éveiller en moi l'esprit d'entraide et avez définitivement contribué à me faire passer des moments plaisants, dans le meilleur comme dans le « moins meilleur ».

À Inès, avec qui tout a commencé et avec qui un chapitre se clôt, ta bonne humeur a su m'inspirer et ta compagnie dans nos débuts covidiques m'a fait découvrir une personnalité chatoyante teintée d'un zeste de friponnerie.

À Margaux, avec qui j'ai eu le plaisir de m'organiser pendant de longs mois hivernaux, ta détermination n'a d'égal que ta générosité, et je suis ravi d'avoir pu passer plusieurs semestres en ta compagnie.

À Sara, merci de m'avoir patiemment écouté ronchonner, assis côte à côte devant nos PowerPoints respectifs. BK et CNR forment une famille à laquelle seuls les plus téméraires oseraient appartenir.

À Maëlle, avec qui j'ai pu découvrir des styles que je n'aurai pas pu imaginer dans mes songes les plus fous. J'espère que le cours de la sneakers se porte actuellement bien.

Big Up à Yahya, PRP et Valentin, merci pour ces moments de digression qui ont égayé nos journées de labeur.

À Marie et Fiona, dont l'expertise sur les immunosuppresseurs m'a permis de passer des samedis après-midi plus sereins.

A Marine, Clara, Laurine, Mathilde et Nico que j'ai aimé apprendre à connaître autour d'un verre et qui ont pu apprécier ma démarche ébrieuse autant que j'ai pu apprécier la leur.

A tous les potos de Dijon, le sang de la veine, ou plutôt la moutarde du tube, que je prends plaisir à revoir à chaque fois à de trop rares occasions. On s'attend en bas de la piste.

A mes frères et sœurs qui partent explorer les quatre coins de la France et du Monde, je vais essayer de prendre exemple sur vous si tant est qu'il n'y ait pas de soldes sur Steam.

A mon père, dont l'esprit cartésien m'a été transmis autant que la passion des bretzels et des bons flacons.

A ma mère, pour qui j'ai arrêté de grandir à 12 ans, mais pour laquelle je suis prêt à endosser ce rôle pour le restant de mes jours.

# TABLES DES MATIERES

Introduction .....	2
Partie 1 – Généralités .....	3
1. <i>CANNABIS SATIVA</i> .....	3
1.1. <i>Aspects botaniques</i> .....	3
1.2. <i>Composition chimique</i> .....	3
1.2.1.    Cannabinoïdes .....	4
1.2.2.    Terpènes .....	5
1.3. <i>Pharmacologie</i> .....	6
1.3.1.    Pharmacocinétique.....	6
1.3.1.1.    Absorption par inhalation.....	6
1.3.1.2.    Absorption par ingestion .....	6
1.3.2.    Pharmacodynamie.....	7
1.3.3.    Relation PK/PD du THC.....	8
1.3.4.    Système endocannabinoïde.....	13
1.3.4.1.    Les récepteurs CB <sub>1</sub> .....	13
1.3.4.2.    Les récepteurs CB <sub>2</sub> .....	17
2.    CADRE LEGAL EN EUROPE .....	18
3.    CADRE LEGAL EN FRANCE.....	19
Partie 2 – Travail de thèse .....	21
1.    OBJECTIFS .....	21
2.    MATERIEL ET METHODE .....	21
2.1. <i>Substances et réactifs</i> .....	21
2.2. <i>Solutions de travail</i> .....	21
2.3. <i>Préparation des échantillons</i> .....	22
2.4. <i>Instruments et conditions analytiques</i> .....	22
3.    RESULTATS.....	22
3.1. <i>Validation de la méthode</i> .....	22
3.2. <i>Résultats</i> .....	23
4.    DISCUSSION.....	26
4.1. <i>Teneur en THC et en CBD</i> .....	26
4.2. <i>Aspect des produits</i> .....	27
4.3. <i>Implications légales de l'usage de fleurs de cannabidiol</i> .....	29
4.3.1.    Conduite d'un véhicule.....	29
4.3.2.    Analyses salivaire et urinaire.....	31
4.4. <i>Interactions liées au cannabidiol chez le sujet médicamente</i> .....	33
Conclusion.....	36

## Introduction

Depuis le début du XX<sup>ème</sup> siècle, la consommation de cannabis est sujette à de nombreuses discussions que ce soit sur le plan thérapeutique, légal, international ou encore sécuritaire. Du fait de ces multiples notions pouvant évoquer le « cannabis » au sens le plus large, le débat lié à son utilisation n'en a été que plus nourri depuis quelques années par l'arrivée en masse sur le marché de produits estampillés « CBD » de différentes natures en vente libre. La commercialisation de tels produits vient questionner la législation, en pleine mutation en France et à l'étranger, et amène avec elle de nouveaux questionnements dans la population, avertie ou non à la composition des échantillons qu'elle consomme.

Cette thèse a pour ambition de discerner les enjeux d'ordre médico-légal liés à la commercialisation de produits à base de CBD, plus particulièrement des fleurs grâce à leur chimique par LC-MS.

Tout d'abord, elle rappellera brièvement les propriétés botaniques et chimiques de *Cannabis Sativa* avant de se focaliser sur les caractéristiques pharmacodynamiques du cannabidiol et du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et leurs effets sur le système nerveux central (SNC). Elle se poursuivra par la revue de la législation encadrant les activités humaines autour du cannabidiol, de sa production à sa consommation.

Le protocole de dosage des phytocannabinoïdes contenus dans les échantillons recueillis sera ensuite détaillé et les résultats obtenus introduiront une discussion abordant les répercussions sanitaires et légales de la vente libre de fleurs de cannabis.

### 1. *Cannabis Sativa*

#### 1.1. Aspects botaniques

Le cannabis, bien que majoritairement représenté dans l’imaginaire commun comme une « drogue douce », désigne un genre botanique dont la classification est toujours sujette à débat (espèce monospécifique vs. plurispécifique). Néanmoins, il est d’usage de considérer taxonomiquement le *Cannabis sativa* L. comme espèce unique scindée en plusieurs sous-espèces, *sativa*, *indica* et *ruderalis*. C’est une plante annuelle, d’une durée de vie de 4 à 6 mois, composée d’une tige ramifiée généralement inférieure à 4 mètres, dont l’origine supposée est l’Asie centrale. Ses feuilles sont composées de 3 à 7 folioles d’une longueur atteignant au maximum quinze centimètres. Sa floraison a lieu entre juin et octobre <sup>1</sup>. C’est une espèce dont la reproduction est assurée par la dissémination du pollen par le vent sur de longues distances, secrété pendant environ 3 semaines. Ses fleurs sont imparfaites : unisexuées, composées soit d’étamines, soit de pistils. Bien que ce soit une espèce dioïque (soit plante mâle, soit plante femelle) à l’état sauvage, fleurs mâles et femelles peuvent coexister sur certains cultivars. Ce sont les fleurs femelles qui revêtent un intérêt pour la consommation du fait de leur haute concentration en THC. La culture peut se réaliser en champ à l’air libre, en serre ou encore en intérieur avec un infrastructure adéquate. Les conditions nécessaires à sa pousse doivent réunir une atmosphère et un sol humide ainsi qu’un ensoleillement important, déterminant pour la production de cannabinoïdes. <sup>2</sup>

#### 1.2. Composition chimique

L’herbacée *C. sativa* produit environ 140 terpénoïdes, dont certains participent au goût et à l’arôme et plus de 100 cannabinoïdes avec en tête de liste le THC, consommé pour son activité psychoactive ou étudié pour son potentiel pharmaco-thérapeutique. Ces deux familles moléculaires se retrouvent dans la substance résineuse synthétisée par les cellules sécrétrices des trichomes glandulaires, sortes de fines excroissances présentes sur la bractée des fleurs femelles.



Figure 1 : A droite, fleur femelle d'un plant de cannabis présentant des trichomes. A gauche, vue rapprochée de trichomes glandulaires riches en phytocannabinoïdes et terpènes.

### 1.2.1. Cannabinoïdes

Ces molécules existent majoritairement dans la plante sous forme d'acides carboxyliques parmi lesquelles le THC-A (acide tétrahydrocannabinolique) et le CBD-A (acide cannabidiolique) issus de la transformation du CBG-A (acide cannabigérolique) qui pourront se convertir respectivement en THC et en CBD par décarboxylation sous l'action de la chaleur, de la lumière ou dans un environnement alcalin.

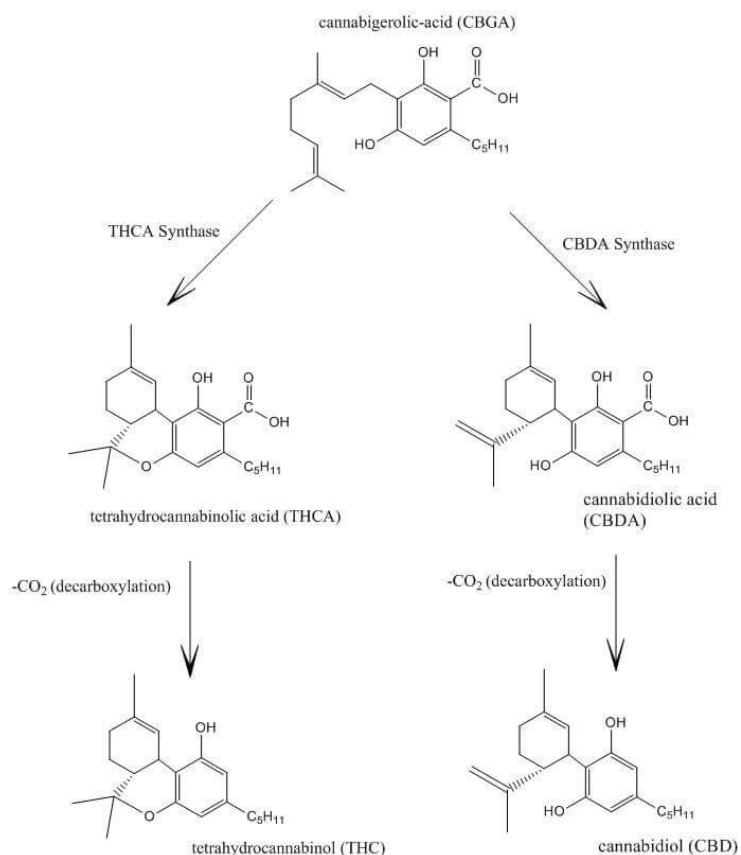


Figure 2 : précurseurs du THC et du CBD

La conversion du THC-A en THC a dernièrement été étudiée en 2016 par UHPSFC/PDA-MS (Ultra-High Performance Supercritical Fluid Chromatography/PhotoDiode Array - Mass Spectrometry) pour la première fois, une technique inédite afin de s'affranchir de l'effet de décarboxylation du THC-A en chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) et de problèmes de sensibilité en HPLC/DAD (high-performance liquid chromatography/diode-array detection), sensibilité qui peut toutefois être améliorée via détection par spectrométrie de masse. Dans cette expérience, la décarboxylation du THC-A en THC a été monitorée à différents temps pour cinq températures croissantes et les auteurs constataient une disparition complète du THC-A du solvant acetonitrile:méthanol (80:20) en 30 minutes à 110°C, 9 minutes à 130°C et 6 minutes à 145°C (nous rappelons que la combustion d'un joint commence dès 275°C pour aller jusqu'à 425°C tandis que la température de vaporisation du cannabis se situe autour de 200°C). En revanche, la perte en concentration molaire de THC totale (THCA et  $\Delta^9$ -THC) est estimée à environ 8%.<sup>3</sup>

THC et CBD étant les cannabinoïdes les plus étudiés pour leurs propriétés pharmacologiques, d'autres ont néanmoins été découverts depuis les années 1940 mais revêtent un moindre intérêt principalement du fait de leur faible concentration. On trouve parmi eux :

- Le cannabigérol (CBG), précurseur du THC et du CBD, qui pourrait avoir un effet dans le traitement de certaines maladies neurodégénératives ou de maladies inflammatoires de l'intestin.<sup>4</sup>
- Le cannabinoïde (CBN) qui en plus de ses facultés sédatives, anti-inflammatoires et anticonvulsivant<sup>5</sup> a récemment démontré un intérêt *in vivo* dans le traitement du glaucome par diminution de la pression intra-oculaire.<sup>6</sup>

### 1.2.2. Terpènes

Cette famille de molécules, produites par de nombreuses plantes, donne au cannabis son odeur caractéristique. Les terpènes les plus retrouvés dans *C. sativa* sont l' $\alpha$ -pinène, le limonène, le  $\beta$ -myrcène, le D-linalool, le caryophyllène oxide et le  $\beta$ -caryophyllène.<sup>2</sup>



## 1.3. Pharmacologie

### 1.3.1. Pharmacocinétique

#### 1.3.1.1. Absorption par inhalation

Elle représente la voie majeure de consommation du cannabis psychoactif, que ce soit par combustion ou vaporisation. En 2020, il fut estimé par une enquête nationale que 61% du cannabis fumé en joint (avec tabac ou non) l'était sous forme d'herbe contre 37% sous forme de résine alors que la tendance était inversé avant le passage à l'an 2000.<sup>7</sup> La vaporisation et le vapotage tendent à rester en France un mode de consommation anecdotique à la différence des jeunes consommateurs Outre-Atlantique, notamment au Canada.<sup>7 8</sup>

Après inhalation, le THC et ses métabolites atteignent un pic plasmatique en 6 à 10 minutes du fait d'une rapide absorption pulmonaire. La biodisponibilité peut varier de 10% chez les consommateurs les moins réguliers à 35% chez les chroniques, notamment grâce à une méthode de vaporisation dite de « dabbing », nécessitant l'utilisation d'huile pouvant contenir jusqu'à 95% de THC.<sup>9 10</sup>

Le CBD possède quant à lui une biodisponibilité par inhalation pouvant aller de 11% jusqu'à 45%, avec une moyenne à 31%, et une cinétique plasmatique similaire au THC.<sup>11</sup>

#### 1.3.1.2. Absorption par ingestion

Pouvant être estimée comme très minoritaire en France en ce qui concerne le cannabis à usage récréatif, il est principalement consommé sous forme de préparations culinaires (« space-cake ») et de tisanes.<sup>7</sup> A l'étranger, et particulièrement aux U.S.A. (dans les « *recreational states* » légalisant le cannabis récréatif), toute cette gamme de produit qualifiée d'« *edibles* » peut inclure divers bonbons (sucettes, gélifiés, barres chocolatées...) ou boissons<sup>12</sup> tandis qu'au Canada, il est bien mis l'accent sur l'interdiction de ventes de tels produits susceptibles d'attirer les jeunes.<sup>13</sup>

Suite à ingestion de cannabis alimentaire, on peut estimer la biodisponibilité du THC de 4% à 12%, moins importante que par voie inhalée du fait d'un possible effet de premier passage hépatique associée à une dégradation gastrique acide.<sup>14</sup> On peut estimer, à quantité de THC absorbée équivalente, un pic plasmatique 6 à 7 fois plus important par voie inhalée que par voie

orale.<sup>15</sup> A cette particularité s'ajoute une absorption lente et inégale, comme on peut le constater dans une étude s'intéressant à la cinétique plasmatique du THC après consommation d'un cookie contenant 20 mg de la molécule. Parmi 11 sujets, les concentrations les plus élevées étaient atteintes au bout d'une heure et demi chez la plupart tandis que chez 2 participants, elles étaient mesurées au bout de 5 à 6 heures, avec des pics plasmatiques pouvant se succéder après une seule prise.<sup>16</sup>

La biodisponibilité orale du CBD est quant à elle comparable à celle du THC, de l'ordre de 6%, avec des cinétiques plasmatiques équivalentes comme on a pu le mettre en évidence chez des sujets ayant consommé soit 20 mg de THC, soit 40 mg de CBD incorporés également dans un cookie.<sup>14 17</sup>

### 1.3.2. Pharmacodynamie

Le phytocannabinoïde dont les interactions sont le mieux renseignées est le THC, à la fois agoniste partiel des récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub> mais aussi modulateur d'autres récepteurs parmi lesquels les récepteurs aux opioïdes ou à la sérotonine (5-HT<sub>3A</sub>).<sup>18</sup> Le  $\Delta^8$ -THC (isomère du THC), bien que retrouvé en très faible quantité dans la plante, partage les mêmes propriétés que le THC en étant agoniste partiel aux récepteurs des cannabinoïdes si ce n'est une affinité plus faible aux récepteurs CB<sub>1</sub>.<sup>19</sup> Cette dernière molécule fait débat aux U.S.A. par sa possibilité d'être synthétisée à partir de CBD dont le commerce est rendu possible par le « *2018 Farm Bill* » via la culture légale de chanvre contenant moins de 0,3% de THC.<sup>20</sup> En effet, la qualification juridique du  $\Delta^8$ -THC n'ayant pas été clairement légiférée dans certains états pour l'instant (mais au moins banni dans 14), certains producteurs considèrent cette molécule dérivée comme légalement synthétisable. Cependant, des organismes nationaux comme le *US Cannabis Council* ou la *F.D.A* américaine ont émis des avertissements quant à la consommation de produits en contenant, tant pour rappeler les potentiels effets psychoactifs et secondaires comparables au THC que pour alerter sur la présence de contaminants résultant de sa synthèse.<sup>21</sup>

22

Le CBD (qui n'a pas fait la preuve de sa psychoactivité) ne semble pas se lier aux récepteurs CB<sub>1</sub> ou CB<sub>2</sub> à des concentrations efficaces, mais pourrait être un modulateur allostérique, négatif et non compétitif des récepteurs CB<sub>1</sub>.<sup>23</sup> Par ailleurs, il semblerait qu'il puisse avoir une action sur de nombreux autres récepteurs :

- Inhibiteur de l'enzyme FAAH provoquant une augmentation de l'anandamide (un endocannabinoïde).
- Agoniste de TRPV1, pouvant avoir un effet neuroprotecteur et anticonvulsivant, un effet antipsychotique et une action immunomodulatrice
- Agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, avec notamment un potentiel antidépresseur et panicolytique
- Effet sur le récepteur à l'adénosine, les récepteurs couplés à la protéine G, le récepteur à la glycine...<sup>24</sup>

### 1.3.3. Relation PK/PD du THC

L'étude des relations pharmacocinétiques-pharmacodynamiques du THC peut sembler ardue car elle dépend essentiellement des facteurs suivants :

- Majorité d'études portant sur un usage « récréatif » plutôt que « thérapeutique » pour une consommation directe de fleur de cannabis en quantité approximative.
- La temporalité entre les concentrations plasmatiques efficaces en  $\Delta^9$ -THC et les premiers effets observables ou rapportés sur le plan clinique (bien qu'on sache qu'il y ait un certain laps de temps entre les deux, souvent dénommé comme « Lag » dans les études)
- L'interférence produite par l'apparition de métabolites actifs comme le 11-hydroxy-THC (11-OH-THC) par voie ingérée notamment.

La détermination des concentrations plasmatiques thérapeutiques cibles de THC a pu initialement être obtenue à partir de la sensation de « High », sensation d'euphorie ressentie après consommation de cannabis. Plusieurs études menées du début des années 1980 à nos jours ont pu contribuer à l'estimation de la concentration plasmatique nécessaire à différentes intensités de la sensation subjective d'un « High ». La méthode la plus employée à cette fin est l'utilisation d'une échelle visuelle analogique (ou E.V.A.) donnée au patient qui cote la sensation de « High » 0 à 100.

En ce qui concerne la consommation de cannabis par combustion, les données de la littérature indiquent un effet psychoactif dès 9 mg inhalé de THC avec un délai moyen pouvant survenir 10 mn après allumage du joint, et des concentrations actives de THC pouvant débuter dès 13 ng/mL.

La vaporisation de fleurs de cannabis a à peu près le même profil pharmacodynamique si ce n'est un délai légèrement plus allongé quant à la survenue de sensation de « High ».

Enfin, les données recueillies sur l'ingestion de cannabis *per os* (mais sous forme galénique et non alimentaire) mettent bien en évidence un délai d'action beaucoup plus long, de 3 heures en moyenne pour une sensation moins intense mais plus durable.

Les tableaux suivants synthétisent respectivement par voie inhalé ou par voie orale les données pharmacologiques disponibles (non-exhaustives) en ce qui concernent la consommation de produits contenant de fortes concentrations de cannabis.

Auteur (année)	Voie	Sujets	Dose totale THC (mg) dans l'échantillon à administrer	Effet(s) reporté(s)			Concentration moyennes au pic THC (plasma)
				Type	Délai moyen (min)	Concentrations observées pour l'effet (ng/mL)	
Harder S et al. (1997) <sup>25</sup>	Fumé	N.C.	9	« High »	45	N.C.	N.C.
Hart CL et al. (2010) <sup>26</sup>	Fumé	Fumeurs réguliers (n = 24)	~ 18	60% « Good Drug Effect »	7	N.C.	N.C.
			~ 39	70 % « Good Drug Effect »		N.C.	N.C.
Schwope et al. (2012) <sup>27</sup>	Fumé	Fumeurs réguliers (n = 10)	~ 54	« High »	15	13-63 (sang total)	57
				↗ Fréq. cardiaque	30		N.C.
Hunault et al. (2014) <sup>28</sup>	Fumé	Fumeurs réguliers (n = 24)	29	50% max. "High"	11-16	120	120
			49	60% max. "High"		170	170
			69	80% max. "High"		200	200

Abrams et al. (2011) <sup>29</sup>	Vaporisé	Patients sous opioïdes	32	50-70% max “High”	60	6,4	126,1
Hartman et al. (2015) <sup>30</sup>	Vaporisé	Patients « sains » (n = 32)	~ 14,5	N.C.	N.C.	N.C.	46,5
			~ 33,5				62,1
Wilsey et al. (2016) <sup>31</sup>	Vaporisé	Patients avec douleurs neuropathiques dues à une lésion de la moelle épinière (n = 42)	~ <b>11.6</b> (protocole 4 bouffées T <sub>0</sub> puis 4 – 8 bouffées à T <sub>3h</sub> )	~ 30% max « High »	60mn après T <sub>3heures</sub>	N.C.	68,5
			~ <b>26.8</b> (protocole 4 bouffées T <sub>0</sub> puis 4 – 8 bouffées à T <sub>3h</sub> )	~ 40% max « High »	60 min après T <sub>3h</sub>	N.C.	177.3

Auteur (année)	Voie	Sujets	Dose totale $\Delta^9$ -THC (mg) dans l'échantillon à administrer	Effet(s) reporté(s)			THC (plasma)		11-OH-THC (plasma)	
				Type	Délai moyen (mn)	Concentrations observées pour l'effet (ng/mL)	Concentration au pic moyenne (ng/mL)	Temps moyen (h)	Concentration au pic moyenne (ng/mL)	Temps moyen (h)
Karsncher et al. <sup>32</sup>	Orale	Patients « sains » (n = 9)	5 (en gélule)	~ 6 % max « High »	~210 (3,5 h)	N.C.	4,6	3,1	2,6	3,3
			15 (en gélule)	~ 15 % max « High »	~210 (3,5 h)	N.C.	11,2	3,4	9,3	3,6
			5,4 + 5 mg CBD (Sativex ®)	~ 6 % max « High »	~210 (3,5 h)	N.C.	5,1	3,5	3,7	3,3
			16,2 + 15 mg de CBD (Sativex ®)	~ 10 % max « High »	~210 (3,5 h)	N.C.	14,5	4,5	7,6	3,7
Lile et al. <sup>33</sup>	Orale (Marinol ®)	Fumeurs réguliers (n = 7)	15	~ 23 % max « High »	N.C.	N.C.	6	3	3	3
			30	~ 28 % max « High »	N.C.	N.C.	10	3	5	3
			45	~ 30 % max « High »	N.C.	N.C.	18	2,5	9	2
			60	~ 22 % max « High »	N.C.	N.C.	44	3,5	11	3,5
			75	~ 23 % max « High »	N.C.	N.C.	42	4	13	4
			90	~ 33 % max « High »	N.C.	N.C.	53	4	20	4

#### 1.3.4. Système endocannabinoïde

C'est un système ubiquitaire, relativement conservé dans l'évolution et que l'on peut retrouver chez tous les vertébrés. Il intervient dans de nombreux phénomènes physiologiques : développement du système nerveux, plasticité cérébrale donc apprentissage et mémoire, immunité, douleur, sommeil, métabolisme osseux ainsi que dans la régulation du stress et des émotions.

Sa mise en jeu dépend de l'activation des récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub> qui se différencient par leur localisation et leur affinité pour leurs ligands, qu'ils soient d'origine exogène ou endogène.

Les ligands endogènes de ces récepteurs, les endocannabinoïdes, sont représentés majoritairement par deux molécules : l'anandamide (AEA) et le 2-arachidonoylglycérol (2-AG).

Leur particularité réside dans le fait qu'ils ne sont pas stockés sous forme de vésicules comme peuvent l'être d'autres neurotransmetteurs mais synthétisés « sur demande » à partir de la membrane cellulaire.

L'anandamide est un agoniste partiel des récepteurs CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub>. (Figure 6)

Les récepteurs CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub> sont des récepteurs couplés aux protéines G dont les locus des gènes sont situés sur deux chromosomes différents (respectivement 5 et 2), 97 à 99% de la séquence d'acides aminés composant le CB<sub>1</sub> est commune à celles des espèces de mammifères étudiées contre 82% pour le CB<sub>2</sub>.<sup>34</sup>

##### 1.3.4.1. Les récepteurs CB<sub>1</sub>

Sa répartition est inégale, le récepteur CB<sub>1</sub> étant le plus exprimé dans les structures encéphaliques (hippocampe, système limbique, cortex, cervelet, hypothalamus) mais également au niveau du système nerveux périphérique ainsi que dans de nombreux autres organes parmi lesquels le cœur, les poumons, les adipocytes, le système digestif et reproducteur... (Figure 3)

Leur densité étant la plus importante au niveau des noyaux gris centraux et du cervelet, la fixation des cannabinoïdes aux CB<sub>1</sub> peut expliquer les effets inhibiteurs sur la motricité et la



coordination. De même, du fait de leur forte présence dans l'hippocampe, les cannabinoïdes peuvent induire des effets néfastes sur la mémoire à court terme et les fonctions cognitives.

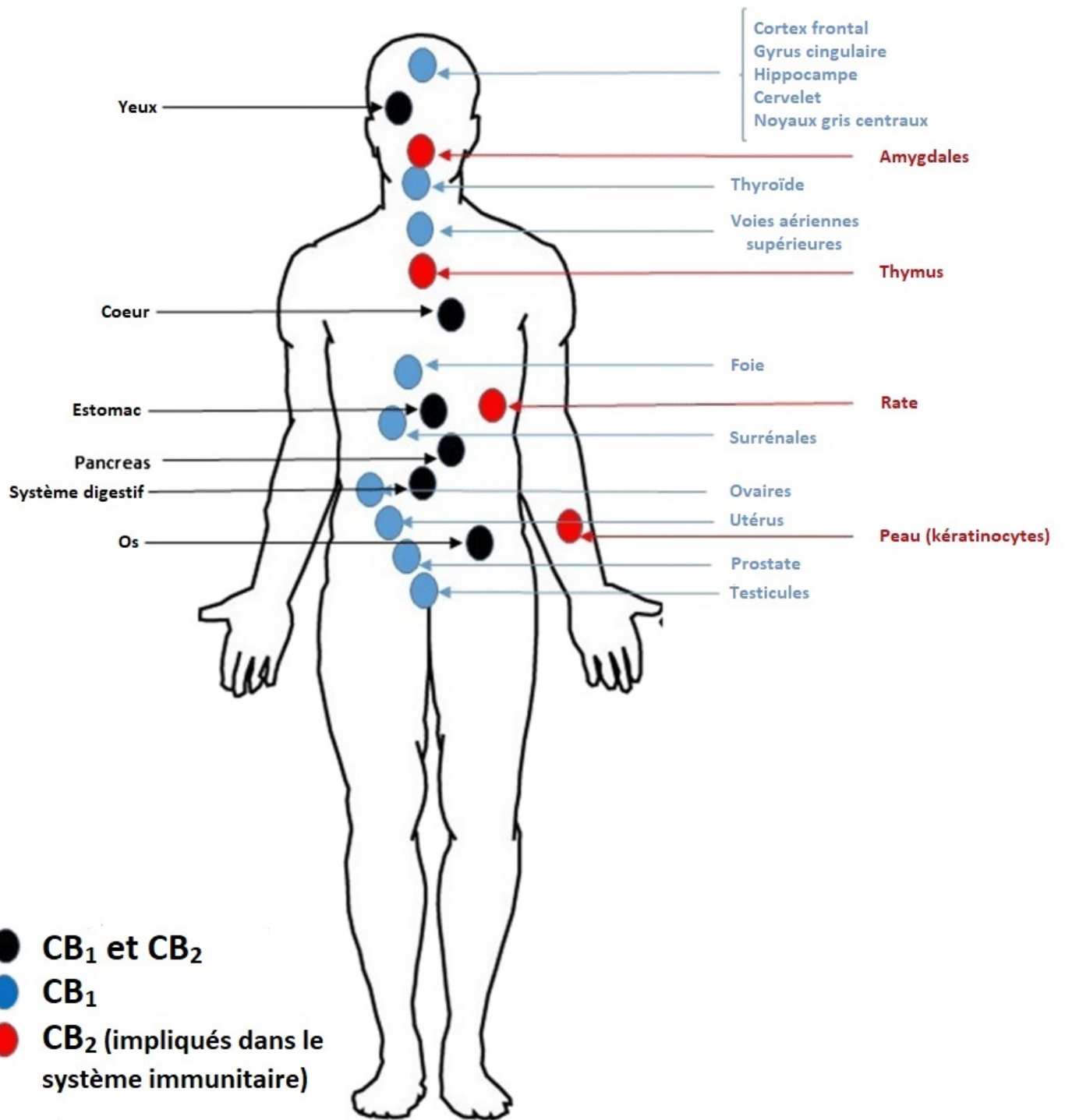
Les récepteurs CB<sub>1</sub> au sein de ces structures sont pour la majorité situés sur les terminaisons pré-synaptiques des neurones GABAergiques, et dans une moindre mesure glutamatergique. On en trouve aussi sur les neurones acétylcholinergiques, sérotoninergiques et du système opioïde.<sup>35</sup>

La fixation d'un cannabinoïde à CB<sub>1</sub> aboutit à la diminution de la libération de neurotransmetteur dans la fente synaptique par trois mécanismes (Figure 4):

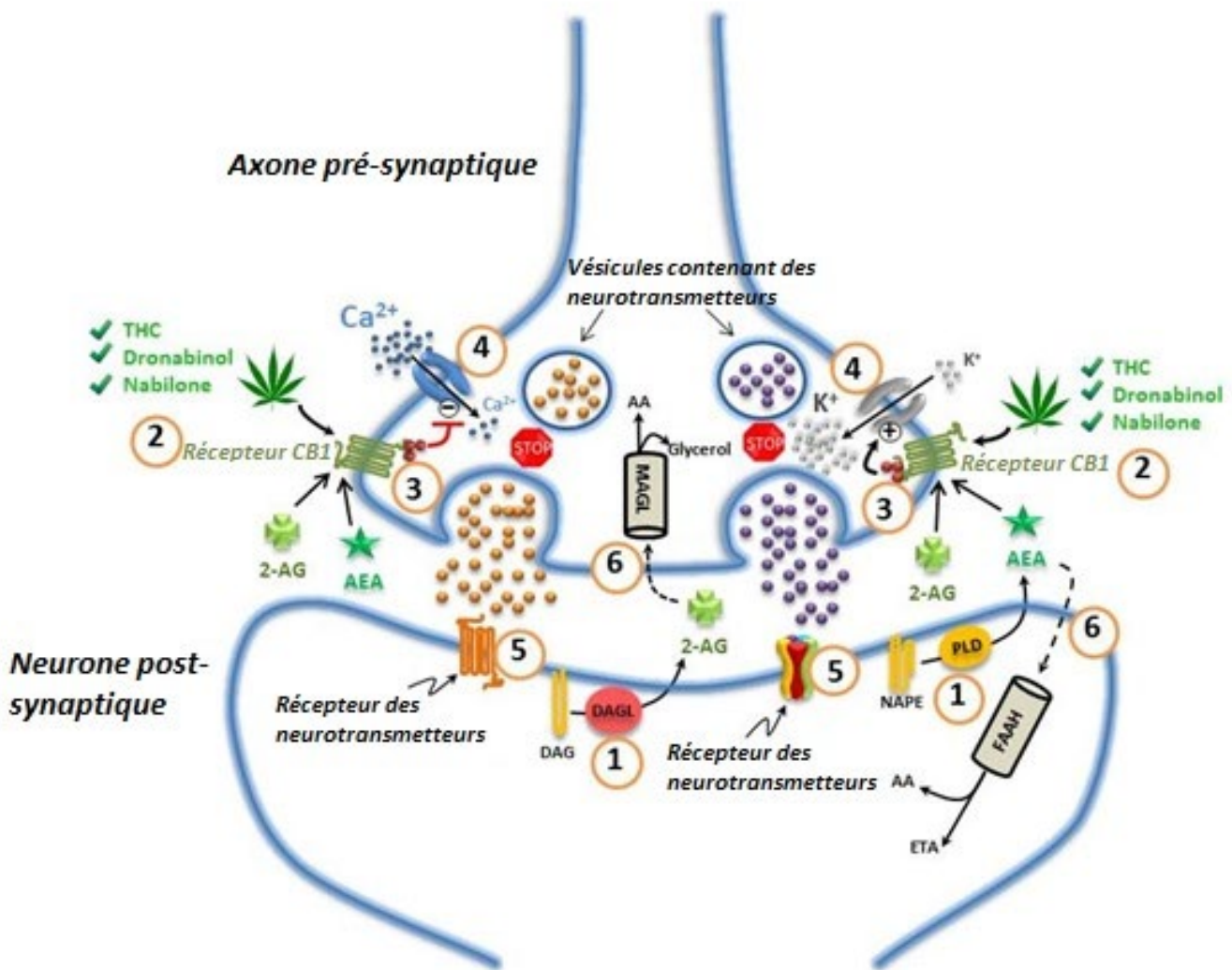
- Réduction de la synthèse d'AMP cyclique (AMPC) (non représenté)
- Fermeture des canaux calciques
- Ouverture des canaux potassiques

L'inhibition des neurones GABAergiques de l'aire tegmentale ventrale dont la fonction est d'inhiber eux-mêmes l'activité des neurones dopaminergiques de la voie mésocorticolimbique (noyau accumbens et cortex préfrontal) va constituer la base du mécanisme addictif lié à la consommation de cannabinoïdes, par libération accrue de dopamine.

On peut illustrer ce phénomène de deux manières, selon la localisation du récepteur CB<sub>1</sub> sur un neurone GABAergique ou glutamatergique (Figure 5).



*Figure 3 : Répartition des récepteurs aux cannabinoïdes dans les tissus*



*Figure 4 : Activation des récepteurs CB<sub>1</sub> aux endocannabinoïdes (synapse)*

- ① Synthèse de l'AEA et du 2-AG à partir de deux lipides membranaires : respectivement le N-arachidonoylphosphatidylethanolamine (NAPE) et le diacylglycérol (DAG) en réponse à un potentiel d'action.
- ② Diffusion rétrograde des endocannabinoïdes vers l'élément pré-synaptique puis liaison et activation des récepteurs CB<sub>1</sub> couplés à la protéine G. C'est également sur ce récepteur que vient se lier le THC.
- ③ et ④ La fixation des cannabinoïdes (endo- ou phyto-) à leur récepteur provoque la fermeture des canaux calciques et l'ouverture des canaux potassiques inhibant la sécrétion des vésicules de neurotransmetteurs tels que le glutamate, le GABA, la 5-HT, l'acétylcholine... qui se lient en temps normal à leur récepteur post-synaptique ⑤.
- ⑥ Après fixation aux CB<sub>1</sub>, les endocannabinoïdes retraversent les terminaisons post- ou pré-synaptique, où ils seront catabolisés soit par l'amidohydrolase des acides gras (ou FAAH) pour l'anandamide, soit par la monoacylglycérol lipase (MAGL) pour le 2-AG.

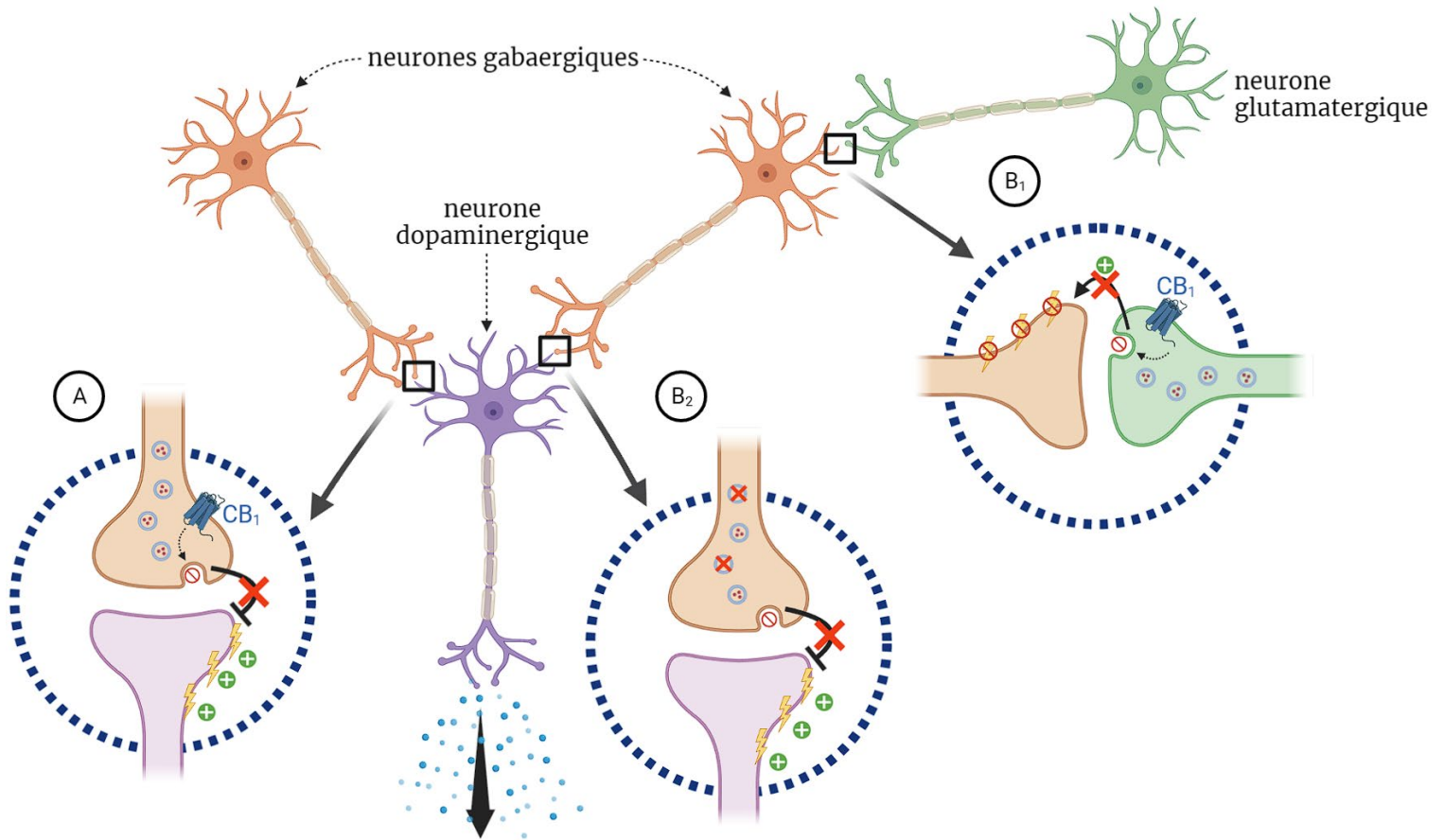


Figure 5 : Augmentation de la sécrétion de dopamine via activation des récepteur CB<sub>1</sub> (modèle simplifié)

(A) : La liaison des cannabinoïdes au récepteur CB<sub>1</sub> inhibe le relargage de GABA dans la fente synaptique levant l'inhibition sur le neurone dopaminergique.

(B<sub>1</sub>) : De la même manière, l'activation des récepteurs CB<sub>1</sub> inhibe le relargage de glutamate dans la fente synaptique entrainant une moindre activation du neurone gabaergique. On observe alors également une levée d'inhibition sur le neurone dopaminergique (B<sub>2</sub>).

#### 1.3.4.2. Les récepteurs CB<sub>2</sub>

Le récepteur CB<sub>2</sub> est le plus représenté dans les constituants du système immunitaire (leucocytes, rate, thymus, moelle osseuse) mais il est aussi présent dans les astrocytes, oligodendrocytes et cellules microgliales. (Figure 3)<sup>15</sup>

Le récepteur CB<sub>2</sub> possède un effet immunomodulateur : son activation dans les cellules du système immunitaire inhibe par exemple la libération de cytokines et chimiokines œuvrant pour la migration des neutrophiles et macrophages.<sup>36</sup>

Le 2-AG est le ligand pour lequel le CB<sub>2</sub> a le plus d'affinité (Figure 6).<sup>37</sup>

Ligand	Propriétés	Affinité pour le récepteur CB <sub>1</sub> (nM)	Affinité pour le récepteur CB <sub>2</sub> (nM)
Δ <sup>9</sup> -THC	Agoniste mixte CB <sub>1</sub> /CB <sub>2</sub>	37	20
Anandamide	Agoniste partiel CB <sub>1</sub> /CB <sub>2</sub>	72	370
2-AG	Agoniste mixte CB <sub>1</sub> /CB <sub>2</sub>	505	1 400

*Figure 6 : Principaux ligands cannabinoïdes et leurs affinités pour les récepteurs CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub> (extrait de la « Lettre du Pharmacologue »<sup>37</sup>)*

## 2. Cadre légal en Europe

La commercialisation de produits issus de l'herbacée *Cannabis sativa* connaît depuis quelques années un certain essor du fait d'un regain d'intérêt pour le cannabidiol. Cependant, la législation prohibitive concernant la vente de tout produit à base de THC dans la majorité des pays européens vient se heurter à cette nouvelle tendance. La réglementation au sein des différents membres de l'Union Européenne concernant la culture et la vente du chanvre n'en demeure pas moins à l'heure actuelle hétérogène.

En Italie, la culture de variétés de chanvre ne contenant pas plus de 0,2% de THC est autorisée avec une tolérance jusqu'à 0,6% quand les conditions environnementales peuvent l'expliquer<sup>38</sup>. En l'absence d'interdiction explicite de la vente de fleurs de chanvre légales, leur commerce y est donc possible ainsi que leur exportation.

En Espagne, la culture de chanvre sans restrictions sur la teneur en THC est légale, mais seulement dans un espace privé pour une consommation strictement personnelle. La vente y est interdite, à l'exception de « cannabis clubs », principalement établis en Catalogne, auxquels les consommateurs peuvent adhérer et payer à prix coûtant leur cannabis. L'importation, la possession, la consommation ou la culture visible dans un lieu public constituent par contre un délit<sup>39</sup>.

En Allemagne, la culture, la production, le commerce, l'importation, l'exportation, la livraison, la vente, l'acquisition et la possession de toutes les parties de la plante de cannabis sont punissables conformément à la loi sur le trafic de stupéfiants<sup>40</sup>. En revanche, la consommation de stupéfiants (issus donc d'une acquisition illégale) n'y est paradoxalement pas interdite à la condition que la quantité contrôlée n'excède pas une certaine masse (de 6 à 15g selon les « Länder »). En complément, la culture en Allemagne des variétés de chanvre autorisées par la réglementation européenne et l'utilisation de toutes les parties de ces plants dans l'industrie (y compris les fleurs séchées) est autorisée. En revanche, la commercialisation de fleurs séchées est prohibée.

### 3. Cadre légal en France

Le cannabis (et sa résine) figure dans l'annexe I et le THC et ses dérivés dans l'annexe IV du classement français des stupéfiants promulgué par l'arrêté du 22 février 1990<sup>41</sup>. Il est lui-même inspiré de la convention unique sur les stupéfiants des Nations Unies datant de 1961 (dont la France a été signataire) et qui a été plusieurs fois amendée, comptant actuellement 154 adhésions.<sup>42</sup> Son usage est interdit conformément à la loi du 31 décembre 1970, transcrite dans le Code pénal et le Code de la santé publique (CSP), et qualifiait initialement l'utilisateur comme un malade et un délinquant entraînant respectivement une réponse médicale et pénale.<sup>43</sup> L'Office anti-stupéfiants (OFAST), ayant repris le 1<sup>er</sup> janvier 2020 les missions de l'ancien Office central pour la répression du trafic illicite des stupéfiants (ORCTIS), est le principal organisme de lutte en France contre le trafic des stupéfiants. Il possède 13 antennes et 11 détachements implantés dans les plus grandes villes de France et 103 cellules de renseignements (une par département).

L'usage illicite de cannabis peut occasionner depuis 2019 une amende forfaitaire délictuelle (AFD) de 150 € (minoré) à 450 € (majorée) euros constatée par un policier ou un gendarme pour une personne majeure interpellée avec une petite quantité de drogue ou en flagrante consommation.<sup>44</sup> Cette dernière mesure a été mise en place suite à la constatation des procédures pénales contre l'usage de stupéfiants jugées peu répressives (plus de la moitié aboutissait à un rappel à la loi en 2016) mais également sur la base d'un argument économique : le coût des procédures policières et judiciaires, chronophages, était estimé à plus de 600 millions d'euros par an en 2018.<sup>45</sup>

Par ailleurs, la peine initialement inscrite dans le CSP de 3750 euros d'amende accompagnée d'un an d'emprisonnement reste toujours applicable en cas de non-paiement de l'amende forfaitaire et les condamnations peuvent être beaucoup plus lourdes selon les circonstances décrites :

- La conduite sous influence de stupéfiants est passible de 4500 € d'amende et d'une peine de 2 ans d'emprisonnement, majorée à 3 ans et 9000 € d'amende si l'alcoolémie contrôlée lors du délit est au-dessus du seuil légal de 0,5 g/l.
- 75 000 € d'amende et 5 ans de prison peuvent-être requis lorsque le contrevenant est dépositaire de l'autorité publique ou acteur du service publique (par exemple responsable d'un transport en commun). La même peine est prévue pour toute incitation à l'usage de stupéfiants.<sup>44</sup>
- Enfin, une peine de 7 500 000 € d'amende assortie de 10, 20 ou 30 ans de réclusion criminelle est prévue par la loi pour trafic de stupéfiants, selon son niveau d'organisation.<sup>46</sup>

La définition de « stupéfiant » a dû être reprécisée par une décision du conseil constitutionnel en janvier 2022 comme une « substance psychotrope qui se caractérise par un risque de dépendance et des effets nocifs pour la santé »<sup>47</sup>, excluant ainsi les produits à base de CBD, fleurs comprises.

Ainsi, en France, l'interdiction de la vente de fleurs et de feuilles bruts de chanvre « pauvre en THC » ou cannabis « light » au consommateur a récemment fait l'objet d'une révocation par le conseil d'Etat (24 janvier 2022)<sup>48</sup> alors même qu'un arrêté réaffirmant sa prohibition avait été publié en décembre 2021<sup>49</sup>. On pouvait malgré tout s'en procurer dans des boutiques « physiques » dédiées depuis 2018 environ. La plante cultivée en elle-même et le produit fini ne doivent en revanche pas contenir plus de 0,3% de THC<sup>49</sup>. Cette décision est intervenue alors que la France était selon un rapport de 2018 de la European Industrial Hemp Association (EIHA) le 1<sup>er</sup> producteur européen de chanvre agricole soit 37% de la surface européenne totale dédiée à sa culture (18 000 hectares).<sup>50</sup> En 2020, cette proportion restait inchangée.

### 1. Objectifs

On compterait actuellement plus de 4000 boutiques commerçant des produits à base ou contenant du CBD sur le territoire dont les mieux vendus sont le e-liquide pour cigarettes électronique et la fleur de cannabis « light ».

Ce sont parmi elles que près de 40 échantillons de fleurs de cannabis « light » ont été collectés bénévolement, directement auprès de revendeurs ou de client pour des commerces basés à Manosque, Saint-Zacharie, Aubagne ou encore Marseille. Ceux-ci ont ensuite été préparés et analysés afin de documenter leur composition et par conséquent apprécier leur conformité au regard de la législation.

### 2. Matériel et méthode

#### 2.1. Substances et réactifs

L'acétonitrile de qualité HPLC et l'acide formique ont été obtenus chez Sigma Aldrich (Saint-Quentin-Fallavier, France). L'eau ultra-pure à 18,2 mΩ/cm a été obtenue après ultrafiltration par un appareil Direct-Q UV3 (Millipore Corp., Molsheim, France). Le méthanol de qualité HPLC et l'hexane ont été fournis par Prolabo, VWR Chemicals International (Fontenay sous Bois, France). L'acétate d'éthyle a été fourni par Carlo Erba (Val-de-Reuil, France). Le THC et le THC-D3, le CBD et le CBD-D3 ainsi que le CBN ont été fournis par Euromedex (Souffelweyersheim, France).

#### 2.2. Solutions de travail

Les solutions mères des 3 cannabinoïdes dosés sont préparées à partir d'une solution de méthanol.

Les solutions filles à 10 µg/mL, 1 µg/mL et 0,1 µg/mL sont préparées dans le même temps, également à base de méthanol. Une solution à 2 µg/mL contenant les 2 étalons internes (EI ; THC-D3 et CBD-D3) est préparée de la même manière. L'ensemble des solutions est conservé au congélateur à -20°C. Les solutions filles sont utilisées pour préparer la gamme de calibration et les contrôles de qualités internes (CQ).



### 2.3. Préparation des échantillons

Chacun des échantillons est pris en photo et pesé en totalité, et ses caractéristiques renseignées sur fiche standardisée. Les sommités fleuries sont ensuite séparées de la tige et écrasées au mortier, et 20 mg de chaque broyat est prélevé pour être introduit dans un tube Falcon® de 10 mL.

10 mL de solvant d'extraction (mélange heptane ou hexane/acétate d'éthyle ; 7/1, v/v) sont transférés dans chaque tube Falcon® puis ceux-ci sont immergés dans un bain ultrasonique pendant 30 minutes. Des dilutions au 10<sup>e</sup>, au 100<sup>e</sup> et au 1000<sup>e</sup> sont par la suite réalisées en ajoutant le volume approprié de solvant dans chacun des tubes.

Une prise d'essai de 200 µL est réalisée pour chaque dilution à laquelle on ajoute 20 µL d'EI. L'ensemble des échantillons est placé sous un évaporateur jusqu'à volatilisation complète du solvant que l'on remplace par 100 µL de tampon de récupération (eau : acétonitrile ; 50/50 v/v : auquel on ajoute 0,1% d'acide formique). Le mélange est ensuite transféré dans un vial avec un volume d'injection paramétré sur 5 µL.

### 2.4. Instruments et conditions analytiques

Le système de chromatographie utilisé se compose d'une pompe binaire et d'une colonne Luna-Omega Polar C18 (Phenomenex, Le Pecq, France) 100 x 2,1 ; 1,6 µm. La phase mobile est constituée d'un gradient de tampon eau/acétonitrile/acide formique 50/50/0.1 (A) et d'acétonitrile (B) passant de 50 à 90% (B) en 6,1 minutes, puis revenant dans les conditions initiales en 0,2 minutes avec rééquilibrage de la colonne en 1,5 minutes. Le spectromètre de masse est un triple quadripôle Xevo TQ-S micro (Waters) équipé d'une source d'ionisation en « électrospray » (ESI).

## 3. Résultats

### 3.1. Validation de la méthode

Cette méthode a été validée pour la quantification du THC, du CBD et du CBN dans les fleurs de chanvre sur une étendue de 10 à 1000 ng/mL. La limite inférieure de quantification était de 10 ng/mL pour tous les composés avec un coefficient de variation intra-journalier (n = 6) et inter-journalier (n = 6) inférieur à 19 %. La répétabilité intra- et inter-journalière et la précision des échantillons de CQ à 25 ng/mL et 200 ng/mL sont résumées dans le Tableau 1.

*Tableau 1 : Précision et exactitude des contrôles qualités (25 ng/mL, 200 ng/mL).*

Molécules	Précision		Exactitude	
	Intra-journalière (n=6)	Inter-journalière (n=6)	Intra-journalière (n=6)	Inter-journalière (n=6)
<b>THC</b>	9% / 5%	6.4% / 7.9%	-2% / -5%	-3.2% / -3.6%
<b>CBD</b>	10% / 15%	10% / 15%	0.3% / 1.0%	-0.3% / 1.2%
<b>CBN</b>	8.6% / 15%	13% / 8.1%	-4.8% / -18%	-9.4% / -13%

### 3.2. Résultats

Les concentrations de THC, CBD et CBN obtenues à partir des 39 échantillons de cannabis sont présentées dans le Tableau 2. Les moyennes étaient de 0,32% pour le THC (n=39), 2,23% pour le CBD (n=39) et 0,01% pour le cannabinoïde (CBN) (n=19). Parmi les 39 échantillons analysés, la teneur en THC était supérieure à 0,3% dans 18 échantillons (46%), alors que la teneur en CBD était inférieure à 1% pour 9 échantillons (23%). Même si ces articles pouvaient être achetés dans des boutiques « physiques » dédiées en 2021, la vente de fleurs séchées de cannabis en France était prohibée jusqu'au 24 janvier 2022 <sup>48</sup>, bien que théoriquement autorisée par la CJUE (Cour de Justice de l'Union Européenne) sur le territoire européen. Parmi les 39 échantillons analysés, 46% démontraient donc une concentration en THC supérieur à la limite légale définie pour l'U.E. De plus, aucune différence morphologique entre les échantillons obtenus et des spécimens à concentration élevée en THC ne put être mise en évidence.

*Tableau 2 : Pays de production, poids total de l'échantillon, teneur en cannabinoïdes, et ratio THC/CBD mesurés dans les 39 échantillons*

<b>n°</b>	<b>Pays de production</b>	<b>Poids total de l'échantillon (mg)</b>	<b>CBD (%)</b>	<b>CBN (%)</b>	<b>THC (%)</b>	<b>THC/CBD Ratio</b>
1	Provenance inconnue	238	1,6%	0,014%	0,26%	0,16
2	Provenance inconnue	175	2,4%	0,007%	0,32%	0,13
3	Provenance inconnue	99	2,9%	0,007%	0,30%	0,10
4	Provenance inconnue	134	2,1%	0,010%	0,22%	0,10
5	Provenance inconnue	115	1,8%	0,009%	0,20%	0,12
6	Provenance inconnue	103	2,1%	0,008%	0,25%	0,12
7	France	8083	0,9%	0,006%	0,07%	0,08
8	Espagne	4610	0,3%	ND	0,03%	0,13
9	Espagne	8267	0,9%	ND	0,10%	0,11
10	Espagne	7378	0,01%	ND	0,07%	8,74
11	Italie	1419	1,1%	ND	0,15%	0,14
12	Italie	1025	3,4%	ND	0,46%	0,14
13	Italie	1975	1,3%	ND	0,22%	0,17
14	Provenance inconnue	1075	0,9%	ND	0,18%	0,20
15	Espagne	1966	0,2%	ND	0,05%	0,32
16	Italie	8214	3,2%	ND	0,50%	0,16
17	Espagne	1923	0,51%	ND	0,04%	0,08
18	Provenance inconnue	1132	5,64%	0,007%	0,77%	0,14
19	France	1171	5,97%	0,007%	0,68%	0,11
20	France	876	2,35%	ND	0,20%	0,08

21	France	792	1,16%	ND	0,10%	0,08
22	France	765	0,16%	0.007%	0,61%	3,70
23	France	1720	1,08%	ND	0,10%	0,09
24	Italie	1431	5,72%	0.021%	0,48%	0,08
25	Italie	986	3,28%	0.007%	0,46%	0,14
26	Italie	1677	1,48%	ND	0,27%	0,18
27	Italie	1714	4,99%	0.021%	0,52%	0,11
28	Italie	1034	1,98%	0.005%	0,30%	0,15
29	Italie	1366	5,02%	0.025%	0,57%	0,11
30	Italie	1451	1,48%	0.005%	0,70%	0,47
31	Italie	2701	1,85%	ND	0,32%	0,17
32	Italie	940	0,93%	ND	0,20%	0,21
33	Italie	1217	3,75%	0.018%	0,50%	0,13
34	Italie	770	1,79%	0.004%	0,38%	0,21
35	Italie	1145	1,05%	ND	0,24%	0,23
36	Italie	2303	4,31%	ND	0,61%	0,14
37	Italie	801	1,68%	ND	0,20%	0,12
38	Italie	327	2,60%	ND	0,37%	0,14
39	Suisse	187	3,23%	0.008%	0,38%	0,12
<b>Moyenne (min-max)</b>		<b>1716,4 (98,8-8266,7)</b>	<b>2,23% (0,01%- 5,97%)</b>	<b>0,010% (0,004%- 0,025%)</b>	<b>0,32% (0,03%- 0,77%)</b>	<b>0,5 (0,1-8,7)</b>

## 4. Discussion

### 4.1. Teneur en THC et en CBD

Si on s'en tient au règlement de la Politique Agricole Commune (P.A.C.) européenne, 64 % des échantillons analysés dans cette thèse auraient donc une concentration en THC supérieur à la limite légale définie pour l'U.E. de 0.2%.<sup>51</sup> et ce taux serait de 43 % si l'on retient le seuil français nouvellement arrêté de 0.3%. Cependant, une étude s'accorde à dire qu'une tolérance de 11 à 15% au-dessus du seuil légal européen pourrait être accordée si on utilise la méthode de dosage utilisée par la Commission Européenne, la chromatographie en phase gazeuse couplée à un détecteur d'ionisation de flamme (GC-FID).<sup>52</sup>

De récentes études entreprises à l'étranger ont pu mettre en évidence des taux de THC dans le chanvre de culture supérieurs aux valeurs autorisées dans leur pays de production.

En 2019, une étude italienne ayant analysé plus de 900 échantillons de fleurs séchées en LC-UV mettait en évidence une concentration moyenne en  $\text{THC}_{\text{total}}$  de 0,38 % avec seulement 18% des échantillons analysés conformes à la législation européenne. La concentration moyenne en CBD était de 9 %, avec une concentration maximale mesurée chez un patient à 21%.<sup>53</sup>

Dans une autre étude italienne conduite en 2020, même si l'ensemble des 12 échantillons testés avait une teneur en  $\text{THC}_{\text{total}}$  inférieure à la limite tolérée de 0,6 %, seulement 4 échantillons présentaient une teneur inférieure à la limite officielle de 0,2 %. Les teneurs retenues en CBD s'échelonnaient de 2 à 10 %, pour une moyenne à 3,9 %.<sup>54</sup>

Une autre étude italienne réalisée en 2020 à partir de fleurs collectées en cultures locales mentionne un taux de THC supérieur à la limite légale actuelle en France (0,3%) dans 5 des 31 échantillons de fleurs analysés. Les résultats font état d'une moyenne de 1,58 % de concentration en CBD dans l'ensemble du pool analysé (max. 8,6 %).<sup>55</sup>

Dans une étude réalisée en Slovénie sur des inflorescences récoltées en culture puis directement analysés, 3 échantillons sur 14 contenaient une teneur en  $\text{THC}_{\text{total}}$  (delta-9-tétrahydrocannabinol et acide delta-9-tétrahydrocannabinolique) supérieure à la limite française. En ce qui concerne le CBD, la teneur moyenne relevée était d'environ 5,5% sur tous les échantillons, sur une étendue de 0,038% à 7%.<sup>56</sup>

Outre-atlantique, dans l'état du Mississippi, 3 échantillons analysés sur 25 avaient des teneurs supérieures à 0,3% (limite légale dans cet état et dans la majorité du territoire).<sup>57</sup> En 2003, une étude canadienne constatait déjà que parmi 167 pousses cultivées en Ontario, 43% d'entre elles avaient un taux de THC  $\geq 0,3\%$ .<sup>58</sup>

#### 4.2. Aspect des produits

La collection des fleurs obtenues à fin d'analyse est présentée dans la Figure 7. Les spécimens pouvaient varier par leur niveau de dessèchement et leur coloration, du vert clair à des teintes plus brunâtres. Aucune différence sur l'aspect extérieur ne peut être mise au jour en comparaison avec des fleurs de cannabis à haute teneur en THC.

De plus, le contenant de certains des échantillons, illustré dans la Figure 8, arbore des éléments graphiques de la pop-culture ou évocateur d'effets hallucinogènes, potentiellement engageant pour un jeune consommateur. L'interdiction de telles représentations est d'ailleurs promulguée dans la législation canadienne, l'emballage devant rester le plus neutre possible sur le plan tactile, olfactif et visuel.<sup>59</sup>

On peut également noter l'absence de recommandations sensibilisant à un usage raisonné, tant sur le mode de consommation (la nocivité de la combustion d'un joint étant amplement démontré dans la littérature et encore évaluée aujourd'hui<sup>60</sup>) que sur l'usage conjoint avec du tabac fréquemment observé lors de la consommation d'herbe<sup>7</sup>.

Le manque de renseignements quant à la composition et taux de cannabinoïdes sur la majorité de nos échantillons ou la date de récolte sur les emballages sont aussi à déplorer, l'utilisateur pouvant être en droit de réclamer une preuve que sa marchandise est conforme à la réglementation.



*Figure 7 : Aspect macroscopique des échantillons collectés*



*Figure 8 : Exemple d’emballages contenant des fleurs de cannabis « light ». A gauche des références à « One Piece ® » ou les « Simpsons ® », à droite une référence au personnage tourmenté du « Joker® » tiré du film éponyme.*

### 4.3. Implications légales de l’usage de fleurs de cannabidiol

#### 4.3.1. Conduite d’un véhicule

L’incapacité à pouvoir différencier à l’œil nu des fleurs de *Cannabis Sativa L.* de production autorisée de fleurs d’espèces illégales contenant trop de THC représente actuellement un des plus importants défis pour les autorités lié à l’apparition du commerce de CBD ces dernières années ; particulièrement en ce qui concerne le trafic routier. Comme évoqué précédemment, la conduite d’un véhicule sous l’influence du THC est formellement interdite et le test le plus fiable pour évaluer tant bien que mal l’imprégnation au cannabis reste le dosage sanguin du THC. Néanmoins, celui-ci peut-être d’interprétation



difficile en fonction de la durée qui sépare la consommation de cannabis de la prise du contrôle du véhicule ou en fonction de la fréquence de l'usage.

En effet, il a été constaté que des fumeurs chroniques de THC ont des concentrations sanguines résiduelles détectables beaucoup plus tardivement que pour les consommateurs occasionnels, jusqu'à un mois après la dernière absorption<sup>61</sup>. Bien qu'une étude ait mis en évidence des baisses de performances chez des fumeurs quotidiens sur la base d'évaluations psychomotrices comme le suivi d'une cible visuelle ou des exercices stimulant l'attention simultanée (ce jusqu'à trois semaines d'abstinence)<sup>62</sup>, une autre soulignait paradoxalement une moindre altération des capacités de conduite mais seulement dans les heures suivant inhalation chez ce même type d'individus, par rapport aux consommateurs occasionnels<sup>63</sup>. Il semblerait donc que les fumeurs chroniques puissent bien pâtir d'une détérioration continue de leurs fonctions psychomotrices impactant la conduite en dépit d'une tolérance observée à certains effets délétères précoces.

En outre, plusieurs travaux s'accordent à dire qu'un seuil établi à 2 ng/mL (jusqu'à 5 ng/mL) de THC sérique marquerait l'apparition de la dégradation des manœuvres nécessaires à la conduite (arrêt au stop, correction de trajectoire, calcul du trajet)<sup>64</sup> ainsi qu'une augmentation statistique du risque de collision.<sup>65</sup>

Somme toute, il a été présumé qu'étant donné que la baisse majeure des performances puisse se manifester jusqu'à 8 heures après avoir fumé un joint (persistance de la sédation), la reprise du volant ne devrait avoir lieu que 8 heures après toute consommation de cannabis « euphorisant », voire ultérieurement si un tel cannabis est consommé par voie entérale.<sup>66</sup>

Dans ce contexte, les concentrations sanguines de THC après fumage d'inflorescences de cannabis CBD paraissent pertinentes à mesurer.

Une récente étude italienne (Pacifci *et al.*) a entrepris chez 6 individus (cigarettes contenant chacune en moyenne 58 mg de CBD et 1,6 mg de THC) des dosages plasmatiques répétés jusqu'à 4 heures après consommation. Les sujets à l'inclusion devaient avoir consommé 5 fois par le passé du cannabis light. Les auteurs ont observé des concentrations sériques en THC supérieures à 2 ng/mL jusqu'à 30 minutes après avoir terminé une unique cigarette et jusqu'à 2 heures après avoir consécutivement fumé 4 cigarettes en 4 heures.<sup>67</sup>

De même, à une autre équipe de recherche italienne a mesuré la concentration de CBD et de THC en sang total chez 18 jeunes sujets sains. Les participants devaient fumer à leur rythme successivement 3 cigarettes contenant 400 mg de cannabis light dont les teneurs par cigarette étaient de 0,41% (1.64 mg) en  $\Delta$ 9-THC et 12.41% (49.64 mg) de CBD. Les prélèvements veineux étaient réalisés après chaque cigarette consommée ainsi qu'à 60 et 120 minutes après le début de la première cigarette. Les plus hautes concentrations relevées chez 3 sujets différents était de 3,4 ng/ml après la première cigarette, 3,5 ng/mL après la deuxième cigarette et 3 ng/mL après la troisième cigarette. La concentration moyenne maximale en THC était de 1,2 ng/mL après la deuxième cigarette, à pondérer cependant par une grande variabilité interpersonnelle estimée par l'écart type.<sup>68</sup> A noter que selon les avis rapportés par les participants, ce protocole comprenant 3 cigarettes fumées consécutivement représenterait la limite de ce qu'ils pourraient considérer comme agréable dans le cadre d'une consommation personnelle, soit une quantité absorbée de CBD équivalente à 1200 mg.

Un autre article suisse s'est aussi intéressé à la cinétique du THC libre dans le sang total selon 3 scénarios après consommation de cigarettes au CBD chez un individu sain. Dans le 1<sup>er</sup> scénario, après avoir fumé une cigarette pendant 15 minutes, le pic de THC atteignait 1,4 ng/mL à 16 minutes. Dans le 2<sup>ème</sup> scénario, après avoir fumé 4 cigarettes en 1 heures, le pic de THC culminait à 2 ng/mL persistant jusqu'à 1 heures après inhalation. Enfin, dans le 3<sup>ème</sup> scénario, après avoir fumé 4 cigarettes en 30 minutes, on pouvait observer un pic de THC à 6,8 ng/mL à 31 minutes, avec un dernier prélèvement à 51 minutes qui retrouvait un pic à 2,2 ng/mL. Les cigarettes utilisées pour l'expérience contenaient en moyenne 42,7 mg de CBD et 2,2 mg de THC.<sup>69</sup>

Au vu de ces résultats, il serait prudent de recommander une pause de 2 heures avant de reprendre la route chez des usagers consommant du CBD fumé dans de telles circonstances.

#### 4.3.2. Analyses salivaire et urinaire

Une publication italienne de 2018 s'est intéressée à la cinétique salivaire et urinaire chez 6 volontaires (4 fumeurs et 2 non-fumeurs) du THC et du CBD après avoir fumé une quantité moyenne de 58 mg de CBD et 1,6 mg de THC en une séance. Des concentrations salivaires supérieures à 1 ng/mL de THC pouvaient persister jusqu'à 4 heures après la prise chez les fumeurs, avec un pic salivaire chez un sujet jusqu'à 21,5 ng/mL à 30 minutes<sup>70</sup>. Le THC-COOH ne dépassait pas en revanche les 2 ng/mL dans tous les échantillons d'urines recueillis.

En 2020, la même équipe a réitéré ces dosages urinaires et salivaires chez 12 autres individus (en complément de dosages plasmatiques détaillés dans le chapitre précédent). Un groupe de 6 participants était assigné à la consommation d'une seule cigarette et autre groupe de 6 devait fumer 1 cigarette par heure sur 4 heures. Les cigarettes contenaient chacune en moyenne 58 mg de CBD et 1,6 mg de THC. Les résultats mentionnent des concentrations salivaires maximales en THC allant de 11,2 à 24,3 ng/mL chez les patients ayant fumé 4 cigarettes, une demi-heure après avoir fini la dernière. Ces concentrations se maintenaient au-dessus de 10 ng/mL après une heure et avoisinaient les 5 ng/ml deux heures après. Les principaux tests de détection salivaires sur le marché ayant des seuils de détection fixés à 10 ng/mL (Drugwipe 5s, Securetec Detektions-Systeme) voire 5 ng/mL (Dräger DrugTest 5000 T), il est vraisemblable que la consommation de fleurs CBD dans de telles conditions puissent les positiver. Cette constatation pourrait donc également corroborer la recommandation d'éviter la prise du volant pendant 2 heures à minima après consommation d'un joint « CBD ».

Les concentrations urinaires de THC-COOH relevées 1, 3, 8 et 24h après une ou quatre cigarettes dans la même étude ne dépassaient pas en moyenne 1,3 ng/mL.<sup>67</sup>

En revanche il a été renseigné dans une autre publication une concentration significative en THC-COOH ( de 10 à 23 ng/mL) dans 6 parmi 35 échantillons d'urine après une consommation quotidienne mensuelle de joints « light » contenant 6,0 % de cannabidiol (CBD ; 15 mg) et 0,2 % de delta-9-tétrahydrocannabinol (THC ; 0,5 mg).<sup>71</sup> Si de telles concentrations urinaires ne sont pas détectables dans les urines par des test rapides urinaires dont le seuil de détection est généralement de 50 ng/mL, il pourrait le devenir si des tests plus performants venaient à voir le jour.

En définitive, les tests de dépistage rapides salivaires semblent être les plus susceptibles de se positiver après consommation de cannabis light. Toutefois, selon une méta-analyse canadienne publiée en 2022, bien que la présence de THC dans la salive soit bien corrélée à la présence de THC dans le sang (sensibilité à 71,2% et spécificité à 97,7%), l'emploi de tests salivaires conçus avec des seuils de détection spécifiques afin de présager de concentrations sanguines en THC illicites ne devrait pas être préconisé, du fait d'une moins bonne corrélation. Cela limiterait donc l'usage de ces tests aux états ayant une tolérance zéro vis-à-vis de la consommation de cannabis dans les situations prévues par leur loi.<sup>72</sup>

De plus, une confirmation ultérieure par analyse plus fine de la concentration en CBD et THC dans la salive ou le sang pourrait permettre de faire la discrimination entre consommation de

cannabis à teneur élevée en THC ou en CBD par détermination du ratio THC/CBD. En effet, un ratio supérieur à 10 a fréquemment été mentionné dans plusieurs publications après consommation de cannabis illégal tandis qu'un ratio beaucoup plus faible a été observé dans l'étude de Pacifici *et al.* abordée précédemment, aux alentours de 2.<sup>67</sup>

#### 4.4. Interactions liées au cannabidiol chez le sujet médicamenté

Etant le cannabinoïde censé être le plus représenté dans les inflorescences de cannabis vendues dans le commerce, il paraît judicieux de s'intéresser aux interactions du CBD avec la pharmacopée actuelle.

L'ajout du CBD au référentiel des interactions médicamenteuse a été effectué par l'ANSM en 2020.<sup>73</sup> En effet, l'Epidiolex® (ou Epydiolex), médicament dont le principe actif est le CBD (100 mg/mL), est commercialisé en Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative en indication de crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut, au syndrome de Dravet et à la sclérose tubéreuse complexe. Toutefois, cet avis ne mentionne que des diminutions de concentration plasmatique efficaces du CBD administré en tant que médicament avec d'autres spécialités. Ainsi, l'association avec du millepertuis est contre-indiqué tandis que la rifampicine et les anticonvulsivants inducteurs enzymatiques sont déconseillés.

En dépit du manque d'informations sur d'éventuelles interactions marquantes provoquées par le cannabis light inhalé sur l'efficacité de traitements concomitants, l'étude des propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques du CBD a permis cependant de discerner des processus pouvant aboutir à de potentielles interférences.

Ainsi, les cytochromes P450, intervenant dans le métabolisme et la biotransformation de nombreuses molécules d'origine endo- ou exogène, jouent un rôle important dans la perturbation de la biodisponibilité de médicaments co-administré au CBD. Les isoenzymes affectés par le CBD susceptibles d'avoir des répercussions appartiennent aux familles des CYP3A(4 en particulier) et CYP2C(19 en particulier), impliqués respectivement dans le métabolisme d'au moins 30% et 25% des médicaments disponibles dont certains peuvent avoir une marge thérapeutique étroite (Tableau 3).<sup>74</sup> Ainsi, les anti-épileptiques empruntant pour beaucoup les mêmes cytochromes que le CBD semblent particulièrement concernés. Par exemple, une étude s'étant intéressé à la co-administration de clobazam, normalement métabolisé par les CYP3A4, CYP2C19, et CYP2B6, constatait une augmentation significative de sa concentration (+ 60%) et de celle de son métabolite actif (x 3-5), le norclobazam.<sup>11</sup>

Tableau 3 : principaux principes actifs à marge thérapeutique étroite métabolisés par leur cytochrome correspondant (extrait d'un dossier de l'ANSM)<sup>75</sup>

CYP	Principaux médicaments substrats
2C19	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Phénytoïne</li> <li>- Diazépan</li> <li>- Clobazam</li> </ul>
3A4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rivaroxaban, apixaban</li> <li>- inhibiteurs de la tyrosine kynase</li> <li>- pimozide</li> <li>- Immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, temsirolimus)</li> <li>- IPDE5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil)</li> <li>- ergotamine, <i>dihydroergotamine</i></li> <li>- amiodarone, disopyramide</li> <li>- midazolam, alprazolam, zolpidem, zopiclone</li> <li>- simvastatine, atorvastatine</li> <li>- vinca-alcaloïdes cytotoxiques, ifosfamide</li> </ul>

Comme mentionné précédemment, les cytochromes 2C19 et 3A4 sont impliqués dans le métabolisme de nombreux médicaments, y compris ceux traitants de maux ordinaires (céphalées, brûlure d'estomac...). La consommation simultanée de CBD pourrait sembler anecdotique mais la variabilité des phénotypes dont la fréquence peut-être non négligeable dans la population générale encourage à la prudence en cas de co-administration.<sup>74</sup>

L'étude *in vitro* des interactions avec les UDP-glucuronyltransférases (ou UGT), enzymes hépatiques intervenant principalement dans la transformation de la bilirubine, mais pouvant avoir d'autres substrats tels que les phénols, alcools, amines ou acides gras, a démontré un effet inhibiteur du CBD et du 7-carboxy-cannabidiol. Les isoenzymes particulièrement concernées sont l'UGT1A9, 2B7, 2B4 et 1A6 pouvant intervenir dans la glucurono-conjugaison de molécules anticancéreuses (anastrozole, exemestane..) tout autant que dans celle de molécules plus « anodines » comme le paracétamol ou l'ibuprofène.<sup>74</sup> Cependant, il a récemment été suggéré *in-vitro* que des doses thérapeutiques (400-800 mg de CBD) difficilement atteignables

par consommations de cigarettes (environ 50 mg de CBD par cigarette) n'étaient elles-mêmes pas suffisantes afin d'atteindre des concentrations inhibitrices au sein des microsomes contenant les UGT.<sup>76</sup> En somme, il paraît légitime de déconseiller une consommation conjointe des médicaments concernés avec le CBD en supposant l'existence tout comme pour les cytochromes de polymorphismes touchant les UGT.

Enfin, le CBD serait un inhibiteur de la glycoprotéine P ou P-GP, protéine permettant un efflux dans la lumière intestinale de substances exogènes toxiques (xénobiotiques) ou endogènes influençant la biodisponibilité de nombreux médicaments. Parmi-eux, des immunosuppresseurs tels que l'everolimus et le sirolimus ou encore la digoxine, ayant de faibles concentrations efficaces et une marge thérapeutique étroite sont particulièrement concernés par l'interaction potentielle avec le CBD pouvant augmenter leur concentration plasmatique par diminution de leur excrétion.<sup>77</sup>

## Conclusion

La (re)découverte récente du cannabidiol a apporté avec elle un ensemble de transformations juridiques, médicales et commerciales vis-à-vis desquelles l'importance des données scientifiques est déterminante pour une transition dans les meilleures conditions. Dans un pays où la culture légale de *Cannabis Sativa* est la plus importante d'Europe, la commercialisation de ses phyto-produits requiert la plus grande prévenance parmi lesquelles les inflorescences qui sont à surveiller davantage en l'absence de perspective de légalisation du THC. Le caractère indiscernable d'une telle marchandise à l'égard de son clone stupéfiant propulse les dispositifs analytiques au premier rang au sein desquels la chromatographie alliée à la spectrométrie de masse possède une place de choix.

La composition irrégulière en phytocannabinoïdes, et plus particulièrement du THC, de produits disponibles sur le marché régional a ainsi pu être détectée, et observée dans d'autres travaux internationaux. Cette non-conformité de la teneur en THC dans le cannabis light mise en évidence dans plusieurs échantillons pourrait exposer le consommateur à des conséquences préjudiciables : tout d'abord sur le plan légal, dans l'impossibilité de prouver un usage licite en cas d'analyse par test rapide ainsi qu'en situation de possession de fleurs de cannabis ; Ensuite sur le plan personnel, la conduite d'un véhicule pouvant potentiellement être affectée et sa sécurité et celle d'autrui compromise.

Des avertissements faisant défaut sur les emballages et une preuve de la composition des échantillons vendus parfois absente serait souhaitables. Une information claire et précise sur les effets du THC pourrait informer le consommateur sur les aléas auxquels il consent en cas de consommation de fleurs de cannabis : altération de la vigilance, atteinte du développement cognitif, risque de dépendance, déclaration d'une affection psychiatrique sous-jacente... De plus, des mentions sensibilisant aux effets nocifs des produits fumés notamment sur le plan respiratoire et à de possibles interactions médicamenteuses liées au CBD pourraient aussi figurer sur l'emballage. Des études complémentaires portant sur la consommation régulière au long terme de cannabis light sur des sujets médicamenteux ou non pourraient apporter de nouveaux éléments déterminants sur l'innocuité relative dont l'image du CBD fumé bénéficie aux yeux de bon nombre de nos concitoyens.

## Références bibliographiques

1. Alan T. Whittemore & Elizabeth McClintock. Cannabis sativa (Hemp, Marijuana). [https://ucjeps.berkeley.edu/eflora/eflora\\_display.php?tid=17076](https://ucjeps.berkeley.edu/eflora/eflora_display.php?tid=17076).
2. Canadian Food Inspection Agency. The Biology of Cannabis sativa L. (Cannabis, hemp, marijuana). <https://inspection.canada.ca/plant-varieties/plants-with-novel-traits/applicants/directive-94-08/biology-documents/cannabis-sativa-l-/eng/1612447522753/1612447718390>.
3. Wang, M. *et al.* Decarboxylation Study of Acidic Cannabinoids: A Novel Approach Using Ultra-High-Performance Supercritical Fluid Chromatography/Photodiode Array-Mass Spectrometry. *Cannabis and Cannabinoid Research* **1**, 262–271 (2016).
4. Nachnani, R., Raup-Konsavage, W. M. & Vrana, K. E. The Pharmacological Case for Cannabigerol. *J Pharmacol Exp Ther* **376**, 204–212 (2021).
5. Russo, E. B. & Marcu, J. Cannabis Pharmacology: The Usual Suspects and a Few Promising Leads. in *Advances in Pharmacology* vol. 80 67–134 (Elsevier, 2017).
6. Somvanshi, R. K. *et al.* Cannabinol modulates neuroprotection and intraocular pressure: A potential multi-target therapeutic intervention for glaucoma. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* **1868**, 166325 (2022).
7. Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies. Les niveaux d'usage de cannabis en France en 2020.



8. Sikorski, C., Leos-Toro, C. & Hammond, D. Cannabis Consumption, Purchasing and Sources among Young Canadians: The Cannabis Purchase and Consumption Tool (CPCT). *Substance Use & Misuse* **56**, 449–457 (2021).
9. Qu'est-ce que le dabbing ? <https://www.newsweed.fr/cannabis/dabbing/>.
10. Chayasirisobhon, S. Mechanisms of Action and Pharmacokinetics of Cannabis. *TPJ* **24**, (2020).
11. Lucas, C. J., Galettis, P. & Schneider, J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol* **84**, 2477–2482 (2018).
12. Steigerwald, S., Wong, P. O., Khorasani, A. & Keyhani, S. The Form and Content of Cannabis Products in the United States. *J GEN INTERN MED* **33**, 1426–1428 (2018).
13. Department of Justice Canada. *Cannabis Legalization and Regulation*.
14. Fabresse, N. *et al.* Cannabinoïdes et thérapeutique. *Toxicologie Analytique et Clinique* **31**, 153–172 (2019).
15. Canada & Health Canada. *Information for health care professionals: cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids : dried or fresh plant and oil for administration by ingestion or other means psychoactive agent*. (Health Canada, 2018).
16. Ohlsson, A. *et al.* Plasma delta-9-tetrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking. *Clin Pharmacol Ther* **28**, 409–416 (1980).
17. Agurell, S. *et al.* Interactions of  $\Delta^11$ -tetrahydrocannabinol with cannabinol and cannabidiol following oral administration in man. Assay of cannabinol and cannabidiol by mass

- fragmentography with cannabidiol and cannabidiol following oral administration in man. Assay of cannabidiol and cannabidiol by mass fragmentography. *Experientia* **37**, 1090–1092 (1981).
18. Pertwee, R. Receptors and Channels Targeted by Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists and Antagonists. *CMC* **17**, 1360–1381 (2010).
  19. Tegen, M. & Klumpers, L. E. Review of delta-8-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^8$ -THC): Comparative pharmacology with  $\Delta^9$ -THC. *British J Pharmacology* **179**, 3915–3933 (2022).
  20. Smith, D. G. How Delta-8 THC Works — and Why Experts Are Worried About It.
  21. US Cannabis Council. Delta-8 THC Table of Contents. (2021).
  22. FDA. 5 Things to Know about Delta-8 Tetrahydrocannabinol – Delta-8 THC. <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/5-things-know-about-delta-8-tetrahydrocannabinol-delta-8-thc>.
  23. Laprairie, R. B., Bagher, A. M., Kelly, M. E. M. & Denovan-Wright, E. M. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB<sub>1</sub> receptor: Negative allosteric modulation of CB<sub>1</sub> by cannabidiol. *British Journal of Pharmacology* **172**, 4790–4805 (2015).
  24. Britch, S. C., Babalonis, S. & Walsh, S. L. Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets. *Psychopharmacology* **238**, 9–28 (2021).
  25. Harder, S. & Rietbrock, S. Concentration-effect relationship of delta-9-tetrahydrocannabinol and prediction of psychotropic effects after smoking marijuana. *Int J Clin Pharmacol Ther* **35**, 155–159 (1997).

26. Hart, C. L. *et al.* Neurophysiological and cognitive effects of smoked marijuana in frequent users. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* **96**, 333–341 (2010).
27. Schwoppe, D. M., Bosker, W. M., Ramaekers, J. G., Gorelick, D. A. & Huestis, M. A. Psychomotor Performance, Subjective and Physiological Effects and Whole Blood 9-Tetrahydrocannabinol Concentrations in Heavy, Chronic Cannabis Smokers Following Acute Smoked Cannabis. *Journal of Analytical Toxicology* **36**, 405–412 (2012).
28. Hunault, C. C. *et al.* Acute subjective effects after smoking joints containing up to 69 mg  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol in recreational users: a randomized, crossover clinical trial. *Psychopharmacology* **231**, 4723–4733 (2014).
29. Abrams, D. I., Couey, P., Shade, S. B., Kelly, M. E. & Benowitz, N. L. Cannabinoid–Opioid Interaction in Chronic Pain. *Clin Pharmacol Ther* **90**, 844–851 (2011).
30. Hartman, R. L. *et al.* Controlled Cannabis Vaporizer Administration: Blood and Plasma Cannabinoids with and without Alcohol. *Clinical Chemistry* **61**, 850–869 (2015).
31. Wilsey, B. *et al.* An Exploratory Human Laboratory Experiment Evaluating Vaporized Cannabis in the Treatment of Neuropathic Pain From Spinal Cord Injury and Disease. *The Journal of Pain* **17**, 982–1000 (2016).
32. Karschner, E. L. *et al.* Subjective and Physiological Effects After Controlled Sativex and Oral THC Administration. *Clin Pharmacol Ther* **89**, 400–407 (2011).
33. Lile, J. A., Kelly, T. H., Charnigo, R. J., Stinchcomb, A. L. & Hays, L. R. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Supratherapeutic Oral Doses of  $\Delta^9$ -THC in Cannabis Users: The Journal of Clinical Pharmacology. *The Journal of Clinical Pharmacology* **53**, 680–690 (2013).

34. Howlett, A. C. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. *Pharmacological Reviews* **54**, 161–202 (2002).
35. GIRAULT, J.-A. & NALPAS, B. NEUROTRANSMETTEURS ET SUBSTANCES PSYCHOACTIVES 6 : ENDOCANNABINOÏDES. <https://www.maad-digital.fr/dossiers/neurotransmetteurs-et-substances-psychoactives-6-endocannabinoïdes>.
36. Di Marzo, V., Piscitelli, F. & Mechoulam, R. Cannabinoids and Endocannabinoids in Metabolic Disorders with Focus on Diabetes. in *Diabetes - Perspectives in Drug Therapy* (ed. Schwanstecher, M.) vol. 203 75–104 (Springer Berlin Heidelberg, 2011).
37. S. Lauwagie, E. Stern, R. Millet, & P. Depreux. Cannabinoïdes et pharmacologie des récepteurs aux cannabinoïdes. *La Lettre du Pharmacologue* n°20, (2006).
38. *Disposizioni per la promozione della coltivazione e della filiera agroindustriale della canapa*. (2016).
39. Ministerio de Sanidad. *Infracciones y sanciones por tráfico o consumo ilegales de drogas en España*.
40. Bundesministerium der Justiz. *Gesetz über den Verkehr mit Betäubungsmitteln*.
41. Ministère de la Santé. *Arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants*. *Santé Publique* (1990).
42. Nations Unies. *Convention unique sur les stupéfiants de 1961*. (1961).
43. *Loi n°70-1320 du 31 décembre 1970 RELATIVE AUX MESURES SANITAIRES DE LUTTE CONTRE LA TOXICOMANIE, ET A LA REPRESSION DU TRAFIC ET DE L'USAGE ILLICITE DES SUBSTANCES VENENEUSES*. (1970).

44. *Article L3421-1 du Code de la Santé Publique.*
45. Victoria Fumat, Alexis Gerbeaux et Mathilde Poulhes. *Amende forfaitaire délictuelle pour usage de stupéfiants : premiers éléments d'évaluation.*  
<https://www.interieur.gouv.fr/content/download/131066/1042343/file/DT2.pdf>.
46. *Article 222 : Du trafic de stupéfiant. Code Pénal.*
47. Conseil constitutionnel. *Décision n° 2021-960 QPC du 7 janvier 2022.* (2022).
48. Conseil d'Etat. *Suspension de l'interdiction de vente à l'état brut des fleurs et feuilles provenant de variétés de cannabis sans propriétés stupéfiantes.* (2022).
49. *Arrêté du 30 décembre 2021 portant application de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique. Santé Publique* (2021).
50. European Industrial Hemp Association. *Hemp in Europe : the situation of hemp today.* (2018).
51. *Règlement (UE) no 1307/2013 du Parlement européen et du Conseil du 17 décembre 2013 établissant les règles relatives aux paiements directs en faveur des agriculteurs au titre des régimes de soutien relevant de la politique agricole commune et abrogeant le règlement (CE) no 637/2008 du Conseil et le règlement (CE) no 73/2009 du Conseil.* (2013).
52. Sgrò, S. *et al.* Delta9-THC determination by the EU official method: evaluation of measurement uncertainty and compliance assessment of hemp samples. *Anal Bioanal Chem* **413**, 3399–3410 (2021).
53. Dei Cas, M. *et al.* The Italian panorama of cannabis light preparation: Determination of cannabinoids by LC-UV. *Forensic Science International* **307**, 110113 (2020).

54. Marchei, E. *et al.* Is “light cannabis” really light? Determination of cannabinoids content in commercial products. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* **58**, e175–e177 (2020).
55. Amendola, G. *et al.* Toxicological aspects of cannabinoid, pesticide and metal levels detected in light Cannabis inflorescences grown in Italy. *Food and Chemical Toxicology* **156**, 112447 (2021).
56. Glivar, T. *et al.* Cannabinoid content in industrial hemp (*Cannabis sativa* L.) varieties grown in Slovenia. *Industrial Crops and Products* **145**, 112082 (2020).
57. Gurley, B. J., Murphy, T. P., Gul, W., Walker, L. A. & ElSohly, M. Content versus Label Claims in Cannabidiol (CBD)-Containing Products Obtained from Commercial Outlets in the State of Mississippi. *Journal of Dietary Supplements* **17**, 599–607 (2020).
58. Small, E. & Marcus, D. Tetrahydrocannabinol Levels in Hemp (*CANNABIS SATIVA*) Germplasm Resources. *Economic Botany* **57**, 545–558 (2003).
59. Santé Canada. Guide sur l’emballage et l’étiquetage des produits de cannabis. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/reglements-sur-le-cannabis-pour-producteurs-autorises/guide-emballage-etiquetage-produits-cannabis/guide.html#a72>.
60. Ott, W. R., Zhao, T., Cheng, K.-C., Wallace, L. A. & Hildemann, L. M. Measuring indoor fine particle concentrations, emission rates, and decay rates from cannabis use in a residence. *Atmospheric Environment: X* **10**, 100106 (2021).
61. Bergamaschi, M. M. *et al.* Impact of Prolonged Cannabinoid Excretion in Chronic Daily Cannabis Smokers’ Blood on Per Se Drugged Driving Laws. *Clinical Chemistry* **59**, 519–526 (2013).

62. Bosker, W. M. *et al.* Psychomotor Function in Chronic Daily Cannabis Smokers during Sustained Abstinence. *PLoS ONE* **8**, e53127 (2013).
63. Desrosiers, N. A., Ramaekers, J. G., Chauchard, E., Gorelick, D. A. & Huestis, M. A. Smoked Cannabis' Psychomotor and Neurocognitive Effects in Occasional and Frequent Smokers. *Journal of Analytical Toxicology* **39**, 251–261 (2015).
64. Ramaekers, J. G. *et al.* Cognition and motor control as a function of  $\Delta^9$ -THC concentration in serum and oral fluid: Limits of impairment. *Drug and Alcohol Dependence* **85**, 114–122 (2006).
65. Kuypers, K. P. C., Legrand, S.-A., Ramaekers, J. G. & Verstraete, A. G. A Case-Control Study Estimating Accident Risk for Alcohol, Medicines and Illegal Drugs. *PLoS ONE* **7**, e43496 (2012).
66. Neavyn, M. J., Blohm, E., Babu, K. M. & Bird, S. B. Medical Marijuana and Driving: a Review. *J. Med. Toxicol.* **10**, 269–279 (2014).
67. Pacifici, R. *et al.* THC and CBD concentrations in blood, oral fluid and urine following a single and repeated administration of “light cannabis”. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* **58**, 682–689 (2020).
68. Pelletti, G. *et al.* “Light cannabis” consumption in a sample of young adults: Preliminary pharmacokinetic data and psychomotor impairment evaluation. *Forensic Science International* **323**, 110822 (2021).
69. Hädener, M., Gelmi, T. J., Martin-Fabritius, M., Weinmann, W. & Pfäffli, M. Cannabinoid concentrations in confiscated cannabis samples and in whole blood and urine after smoking CBD-rich cannabis as a “tobacco substitute”. *Int J Legal Med* **133**, 821–832 (2019).

70. Pacifici, R. *et al.* Determination of cannabinoids in oral fluid and urine of “light cannabis” consumers: a pilot study. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* **57**, 238–243 (2018).
71. Gerace, E., Bakanova, S. P., Di Corcia, D., Salomone, A. & Vincenti, M. Determination of cannabinoids in urine, oral fluid and hair samples after repeated intake of CBD-rich cannabis by smoking. *Forensic Science International* **318**, 110561 (2021).
72. Robertson, M. B. *et al.* Correlation between oral fluid and blood THC concentration: A systematic review and discussion of policy implications. *Accident Analysis & Prevention* **173**, 106694 (2022).
73. ANSM. Thésaurus des interactions médicamenteuses. <https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>.
74. Brown, J. & Winterstein, A. Potential Adverse Drug Events and Drug–Drug Interactions with Medical and Consumer Cannabidiol (CBD) Use. *JCM* **8**, 989 (2019).
75. ANSM. Interactions médicamenteuses et cytochromes. <https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes>.
76. ANSM. *Evaluation des interactions médicamenteuses ou autres interactions entre le cannabis à usage médical (CBD seul, THC seul et association de CBD/THC) avec les traitements suivants utilisés dans le cancer.* <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/04/12/20221412-rapport-gpco-evaluation-des-interactions-cannabis-a-usage-medical.pdf>.



77. European Medicines Agency. *Résumé des caractéristiques du produit - Epidiolex.*

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_fr.pdf).

# Serment d'Hippocrate

*"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.*

*Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.*

*Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

*Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque."*

# Résumé

Nom et prénoms : FALTOT Marc

Titre de la thèse : Etude de la teneur en phytocannabinoïdes de fleurs de cannabis commercialisées en région PACA et du retentissement médico-juridique chez les sujets consommateurs

Spécialité : Biologie Médicale

Nombre de pages : 36      Nombre de figures : 8      Nombre de tableaux : 5

Nombre de références bibliographiques : 76

Mots-clés : cannabidiol, CBD, THC, cannabis, risque, légal, fleur, interactions, dosage, teneur

La (re)découverte récente du cannabidiol a apporté avec elle un ensemble de transformations juridiques, médicales et commerciales vis-à-vis desquelles l'importance des données scientifiques est déterminante pour une transition dans les meilleures conditions. Les inflorescences issues de variétés de *Cannabis Sativa sp.* de culture autorisée représente une partie non négligeable de l'offre commerciale de produits phytocannabinoïdes.

39 échantillons de fleurs de cannabis « light » ont été collectés bénévolement, directement auprès de revendeurs ou de client pour des commerces basés en région PACA. Ceux-ci ont ensuite été préparés et analysés afin de documenter leur composition et par conséquent apprécier leur conformité au regard de la législation. Les teneurs moyennes obtenues en phytocannabinoïdes étaient de 0.32% pour le THC (n=39), 2.23% pour le CBD (n=39) et 0.01% pour le cannabinoïde (CBN) (n=19). Parmi les 39 échantillons analysés, la teneur en THC était supérieure à 0.3% dans 18 échantillons (46%), alors que la teneur en CBD était inférieure à 1% pour 9 échantillons (23%). Parmi les 39 échantillons analysés, 46% démontraient donc une concentration en THC supérieur à la limite légale définie pour l'U.E. De plus, aucune différence morphologique entre les échantillons obtenus et des spécimens à concentration élevée en THC ne put être mise en évidence.

L'absence de mention de la composition pour certains échantillons ainsi que l'absence d'avertissements sanitaires sur l'emballage ont été constatées et discutées. La concentration détectable en  $\Delta^9$ -THC après consommation d'un joint de cannabis autorisé a été abordée et les voies d'interactions médicamenteuses induites par le cannabidiol étudiées, suggérant la mise en avant de recommandations et d'avertissements.