

# Au-delà de la plante : la biosynthèse de cannabinoïdes par des micro-organismes

ENJEUX ET PRODUITS ÉMERGENTS

FÉVRIER 2022

## SOMMAIRE

Faits saillants	1
La production de cannabinoïdes par biosynthèse dans des micro-organismes	2
La biosynthèse de cannabinoïdes : pourquoi s'en préoccuper?	3
Règlementation applicable	4
Implications pour la santé publique	5
Précisions méthodologiques	6

## FAITS SAILLANTS

- Les récents développements biotechnologiques dans le domaine du cannabis ouvrent la porte à la production de cannabinoïdes par biosynthèse dans des micro-organismes plutôt que de recourir à leur extraction dans les plants. Les avantages pour l'industrie en termes de coût, de rapidité, d'efficacité et de qualité de production pourraient influencer massivement le marché du cannabis.
- Il existe plus d'une centaine d'autres cannabinoïdes moins connus que le THC et le CBD qui sont retrouvés à des concentrations beaucoup plus faibles dans le plant de cannabis. La biosynthèse dans les micro-organismes pourrait faciliter la production de ces cannabinoïdes et ainsi soulever des enjeux de concentration totale en composés psychoactifs si ceux-ci sont ajoutés dans des produits du cannabis (p. ex. comestibles, concentrés).
- Beaucoup d'incertitudes persistent quant aux effets sur la santé de la plupart des cannabinoïdes et plus particulièrement ceux présents à l'état de trace.
- La réglementation actuelle sur le cannabis n'exclut pas la possibilité de produire des cannabinoïdes par un autre moyen que par la culture de plants, sans toutefois encadrer spécifiquement la production et la distribution des cannabinoïdes ainsi produits.

- La commercialisation de cannabinoïdes rares pourrait attirer de nouveaux consommateurs en raison des prix concurrentiels et de la publicité sur les différents attraits de ceux-ci.
- Il est essentiel de surveiller la mise en marché de cannabinoïdes produits par biosynthèse dans des systèmes alternatifs tels que les micro-organismes, étant donné les limites d'encadrement concernant leur production et leur distribution ainsi que les effets sur la santé.

## La production de cannabinoïdes par biosynthèse dans des micro-organismes

Bien que la biosynthèse se définisse plus largement par la production de molécules par une cellule vivante (1), ce terme sera utilisé tout au long de ce document pour désigner toute biotechnologie permettant de produire des cannabinoïdes par des organismes vivants sans avoir recours à la culture de plants de cannabis.

Cette fiche porte sur les cannabinoïdes produits par biosynthèse dans des micro-organismes, sans considérer les cannabinoïdes synthétiques.

L'objectif de ce document est de dresser un portrait sommaire de cette technologie nouvellement appliquée au domaine du cannabis, et de rapporter les différents enjeux que pourrait entraîner la commercialisation de cannabinoïdes produits par biosynthèse dans des micro-organismes. Un examen de la réglementation applicable a également été réalisé et les limites d'encadrement ont été identifiées. Finalement, les implications pour la santé publique sont discutées. Cette fiche est

destinée à l'ensemble des professionnels de la santé et acteurs de santé publique concernés par l'usage de cannabis.

La biosynthèse dans des systèmes d'expression hétérologue<sup>1</sup> est un processus qui consiste à modifier génétiquement un type de micro-organisme (levures, bactéries, algues) dans l'objectif de produire des composés biologiquement actifs. Depuis plusieurs années, les entreprises pharmaceutiques utilisent cette biotechnologie dans la production de composés d'intérêt. L'exemple le plus connu de molécule ainsi produite à grande échelle est l'insuline recombinante, apparue sur le marché en 1982 pour traiter le diabète (2).

Les avancées technologiques rapides des dernières années dans le domaine du cannabis découlant entre autres de sa légalisation dans plusieurs juridictions, ont permis d'adapter ce processus pour produire des cannabinoïdes. À l'aube de 2022, plus d'une vingtaine d'entreprises travaillaient sur la recherche, le développement et la commercialisation de cannabinoïdes produits par biosynthèse dans des levures, des bactéries ou des algues (3-5).

La possibilité de produire des cannabinoïdes par biosynthèse dans les micro-organismes a été démontrée en 2019 par des chercheurs de l'Université de Berkeley en Californie. La manipulation génétique de la levure *Saccharomyces cerevisiae* leur a permis de produire à la fois du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et du cannabidiol (CBD), les deux principaux composés du cannabis (6). En modifiant certains gènes de la levure et en insérant une douzaine d'autres

<sup>1</sup> Le terme hétérologue signifie : qui est composé d'éléments différents; dérivé de plusieurs espèces. *Oxford dictionary of biochemistry and molecular biology. Oxford University Press; 2006.*

provenant, entre autres, de la plante de cannabis, l'équipe de recherche a créé un système capable d'effectuer toutes les réactions impliquées dans la synthèse des cannabinoïdes (7). Ceux-ci, contrairement aux cannabinoïdes synthétiques, sont produits avec une structure et une fonction exactement identiques à ceux retrouvés à l'état naturel.

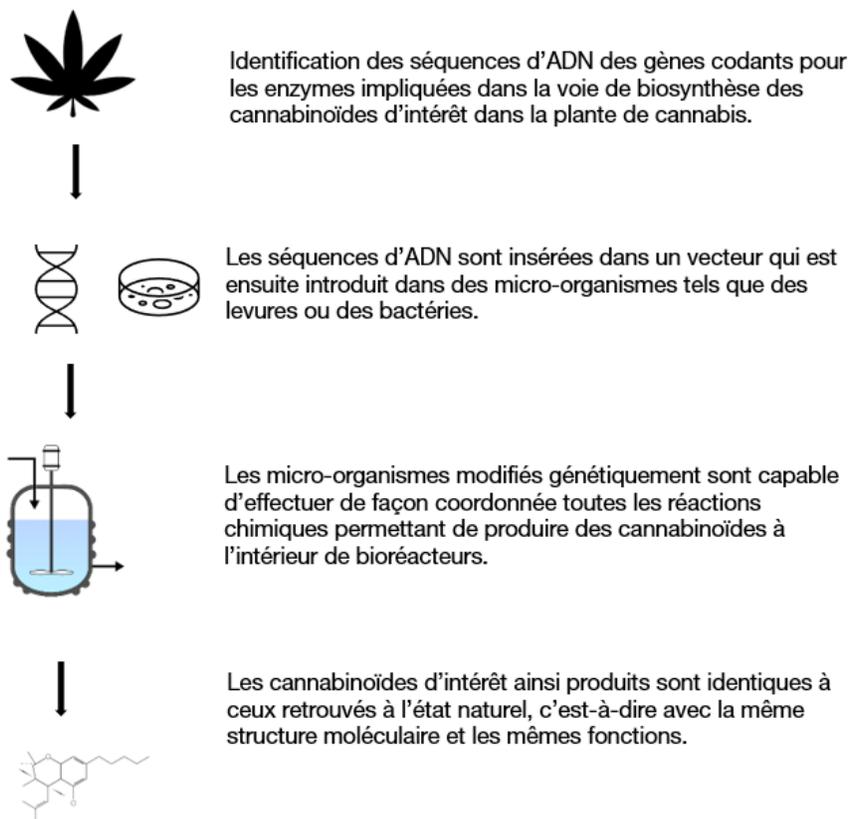
Bien que certaines améliorations au système aient été nécessaires pour parvenir à une production à l'échelle industrielle, ces travaux de l'équipe de recherche de l'Université de Berkeley ont montré que des micro-organismes modifiés peuvent produire efficacement des cannabinoïdes. Depuis lors, plusieurs micro-organismes ont été utilisés pour biosynthétiser

des cannabinoïdes (bactéries, levures, algues); chacun présentant son lot de complexité affectant l'efficacité de production (8).

Un aperçu du processus général de biosynthèse par des micro-organismes est présenté dans la figure ci-après. Des détails additionnels sont présentés par d'autres auteurs (8–12).

Bien que les cannabinoïdes produits par biosynthèse par des micro-organismes soient identiques à ceux retrouvés à l'état naturel, plusieurs enjeux peuvent être soulevés quant à l'introduction de cette technologie dans le domaine du cannabis. En effet, l'émergence de cette nouvelle méthode de production est susceptible de modifier le portrait du marché et de l'industrie dans les prochaines années.

Aperçu simplifié de la biosynthèse de cannabinoïdes par des micro-organismes



## La biosynthèse de cannabinoïdes : pourquoi s'en préoccuper?

La méthode la plus couramment utilisée actuellement pour la production de cannabinoïdes est l'extraction à partir d'un plant de cannabis. Les techniques d'extraction sont coûteuses et nécessitent beaucoup de temps. Les concentrations obtenues sont très variables d'un lot à l'autre et dépendent en grande partie des concentrations relatives de chacun des cannabinoïdes dans le plant (3, 8). La biosynthèse des cannabinoïdes dans des micro-organismes présente plusieurs avantages pour l'industrie par rapport aux méthodes de production dans le plant de cannabis (3, 4, 8, 13).

Le premier c'est qu'elle permet de synthétiser n'importe quel cannabinoïde dans la mesure où la voie métabolique menant à la synthèse de celui-ci est connue (14). L'évolution rapide des outils de biologie moléculaire a permis l'identification des gènes codant pour les enzymes impliquées dans les différentes étapes de la biosynthèse de plusieurs cannabinoïdes présents à l'état de trace dans les plants de cannabis (12). En effet, bien que le THC et le CBD soient les deux cannabinoïdes les plus connus, plus d'une centaine de cannabinoïdes ont déjà été identifiés dans le cannabis (15). Il serait donc possible de produire à grande échelle des cannabinoïdes rares normalement présents à des taux inférieurs à 1 % dans le plant de cannabis, et pour lesquels les processus d'extraction traditionnels sont inefficaces pour une production à grande échelle (3, 4, 8, 13, 16, 17).

Un autre avantage est qu'une fois optimisée à l'échelle commerciale, la production par biosynthèse dans des micro-organismes est peu coûteuse, beaucoup moins que les procédés de culture et d'extraction nécessaires pour obtenir le même produit à partir d'un plant de cannabis (3, 16). La production par biosynthèse dans des micro-organismes peut être réalisée en continu comparativement à la croissance plus lente des plantes et aux longs cycles de récolte. De plus, la production par biosynthèse dans des micro-organismes, contrairement à la culture traditionnelle de plants, nécessite moins d'espace, moins d'eau et moins d'énergie (3). Elle offre également une reproductibilité et une pureté accrue des cannabinoïdes produits, ce qui est impossible à obtenir avec l'extraction dans les plants, qui sont soumis à plusieurs variations environnementales (conditions météo, parasites, etc.) (3, 4, 13, 16). L'utilisation de micro-organismes plutôt que de plantes élimine les besoins en pesticides et réduit les risques de contamination lors des processus de culture et d'extraction (fongique, chimique, métaux lourds, etc.). Des firmes œuvrant dans le domaine des conseils financiers dans différents secteurs tels que les sciences de la vie et les soins de santé, en collaboration avec des spécialistes du secteur du cannabis, estiment que le coût de production de 1 kg de CBD obtenu par biosynthèse dans des micro-organismes serait d'environ 1000 \$ tandis que la même quantité de CBD produit par extraction à partir de cannabis coûterait 5000 \$ (5, 16, 18). Aucun détail sur le calcul de cet écart n'est cependant fourni. Il est également important de garder en tête que les coûts des techniques d'extraction sont à la baisse depuis les dernières années étant donné les avancées technologiques. Il est donc possible que cet écart soit moins élevé à l'heure actuelle (19).

Toutefois, les avantages en termes de coût de production sont plus évidents pour les cannabinoïdes rares, difficiles à isoler vu leur présence à l'état de trace.

Selon la documentation disponible publiquement, les entreprises biotechnologiques semblent pour le moment s'intéresser principalement à la production de THC, CBD, CBG (cannabigérol), CBC (cannabichromène), CBN (cannabinol), CBT (cannabitrinol) et THCV (tétrahydrocannabivarine), soit pour leurs propriétés thérapeutiques potentielles ou pour leurs effets psychoactifs (4, 5, 13). Toutefois, étant donné la nature concurrentielle dans le secteur du cannabis, plusieurs entreprises choisissent de ne pas divulguer les détails relatifs à leurs procédés, ce qui limite la possibilité d'obtenir un portrait actuel complet de l'industrie (4).

Considérant les éléments présentés précédemment, cette méthode de production pourrait être privilégiée à l'avenir par l'industrie, et ainsi modifier considérablement le portrait des produits offerts. Des cannabinoïdes normalement présents dans les produits du cannabis à l'état de trace et aux propriétés mal connues pourraient désormais se retrouver à des concentrations significatives dans de nouveaux produits de cannabis.

Toutefois, beaucoup d'incertitudes persistent quant aux effets sur la santé de la plupart des cannabinoïdes moins connus que le THC et le CBD. Plusieurs sont encore à l'étude, certains démontrant d'ailleurs un potentiel psychoactif (20, 21). C'est le cas par exemple du trans- $\Delta^9$ -tétrahydrocannabiphorol ( $\Delta^9$ -THCP) récemment découvert en quantité trace dans le cannabis,

qui serait 33 fois plus actif que le THC vis-à-vis du récepteur cannabinoïde CB1 (22). Comme les cannabinoïdes possèdent tous le potentiel d'agir sur le système endocannabinoïde, on peut s'attendre à des effets additifs ou synergiques entre ces composés. Le principe de précaution devrait être appliqué en attendant le développement des connaissances scientifiques sur ces composés. À notre connaissance aucun essai clinique n'a été réalisé ou n'est actuellement en cours avec des cannabinoïdes spécifiquement produits par biosynthèse permettant d'évaluer les effets sur la santé.

## Règlementation applicable

Au Canada, la production, la distribution et la consommation du cannabis à des fins médicales et non médicales sont encadrées par la Loi sur le cannabis. À travers cette loi, le gouvernement fédéral a édicté des règles minimales, les provinces et territoires pouvant ajouter d'autres règles en fonction de leurs réalités, dans la mesure où cela ne vient pas nuire à la réalisation de l'objet de la loi fédérale (23).

L'article 3 de l'annexe 1 de la Loi sur le cannabis n'exclut pas la possibilité de produire des cannabinoïdes identiques aux phytocannabinoïdes contenus dans les plants de cannabis par des méthodes autres que par la culture de plants (24). D'autre part, la licence de transformation standard délivrée par Santé Canada autorise la production de cannabinoïdes par biosynthèse dans des micro-organismes (25). Aucun texte de loi mentionnant l'interdiction d'ajout des cannabinoïdes issus de la biosynthèse dans des produits du cannabis n'a été identifié dans la réglementation fédérale. Toutefois, cette dernière exige que les niveaux de THC, THCA, CBD et CBDA soient analysés

dans les produits du cannabis et indiqués sur leurs étiquettes, sans mention pour les autres cannabinoïdes (26).

Par ailleurs, au Québec, d'après le Règlement déterminant d'autres catégories de cannabis qui peuvent être vendues par la Société québécoise du cannabis (SQDC) et certaines normes relatives à la composition et aux caractéristiques du cannabis (27) :

- l'ajout dans les produits du cannabis de composants, autres que le THC, visant à amplifier les effets psychologiques intoxicants du cannabis est interdit. On entend par effet psychologique intoxicant du cannabis, l'effet euphorisant ou le « high » perçut après la consommation du cannabis.

Le terme « composants » fait notamment référence aux cannabinoïdes autres que le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC), tels que le delta-8-tétrahydrocannabinol (delta-8-THC), le Cannabinol (CBN), le Tétrahydrocannabivarine (THCV), lesquels procureraient aussi un effet psychologique intoxicant ou de synergie avec le THC. Ils ne pourraient donc pas être ajoutés au cannabis dans le but d'amplifier ce type d'effet.

D'après le même règlement, « la concentration de THC présente dans le cannabis, à l'exception des produits de cannabis comestibles, ne doit pas dépasser 30 % poids par poids (p/p) » (27).

À notre connaissance, aucun règlement n'a encore été édicté au Canada ou au Québec en vue d'encadrer de manière spécifique la production et la distribution des cannabinoïdes rares issus de la biotechnologie. Étant donné l'émergence rapide de cette industrie en Amérique du Nord, et le fait que la réglementation fédérale autorise la production

des cannabinoïdes par biosynthèse dans des micro-organismes sans interdire leur ajout dans les produits du cannabis, on retrouve déjà sur le marché légal canadien des produits renfermant du CBG issu de la biotechnologie. En effet, une entreprise a récemment mis sur le marché les premiers produits issus de la biosynthèse, des bonbons gélifiés « gummies » à la saveur ananas carambole, renfermant du THC (10 mg) et du CBG (5 mg) (28). Ces produits sont déjà disponibles en Alberta, en Colombie-Britannique, au Manitoba, en Ontario et en Saskatchewan. Au Québec, la SQDC a affirmé ne pas envisager pour le moment la commercialisation de ces produits, en raison du fait que son mandat selon la Loi est de vendre des produits issus des plants de cannabis (29).

## Implications pour la santé publique

Les récents développements biotechnologiques dans le domaine du cannabis ouvrent la porte à la biosynthèse dans des micro-organismes de cannabinoïdes normalement retrouvés à l'état de trace dans les plants de cannabis et trop coûteux à extraire et à concentrer. Bien que ces développements puissent avoir des répercussions positives dans le domaine pharmacologique et diminuer les risques de contamination, il est légitime de s'interroger sur les conséquences que cette technologie pourrait avoir si des cannabinoïdes moins connus étaient rendus disponibles.

Une plus grande accessibilité à une gamme plus variée de produits (en termes de composition) et à moindre coût pourrait entraîner une augmentation de leur consommation et nuire à l'objectif de la Loi qui est d'assurer la vente de cannabis dans une perspective de protection de

la santé, sans favoriser le recrutement de nouveaux consommateurs (30). De plus, les stratégies marketing de l'industrie qui consistent à mettre de l'avant les propriétés médicinales de ces cannabinoïdes moins connus pourraient donner l'impression aux usagers que ceux-ci sont inoffensifs pour la santé, et pourraient favoriser le recrutement de nouveaux consommateurs en quête d'automédication pour pallier divers maux. C'est l'exemple du THCV qui est présenté dans un article paru dans une revue scientifique reconnue comme étant une substance ayant des propriétés thérapeutiques contre les troubles compulsifs de suralimentation, et comme alternative au THC offrant le même effet euphorisant, mais sans fringale (13).

De plus, étant donné que la réglementation actuelle n'exige pas la quantification et l'affichage d'autres cannabinoïdes que le THC et le CBD, la présence d'autres cannabinoïdes en quantité significative dans les produits du cannabis pourrait soulever un enjeu en matière de transparence pour les consommateurs. En effet, le contenu total en cannabinoïdes dans un produit devrait pouvoir être connu. Cela permettrait également un meilleur contrôle et une surveillance adéquate du contenu des produits pour s'assurer que ceux-ci demeurent sécuritaires.

Les recherches existantes sur les cannabinoïdes rares sont pour l'instant peu nombreuses, principalement en raison de la difficulté à les isoler de la plante. La possibilité de produire spécifiquement de manière abordable des cannabinoïdes normalement présents à l'état trace devrait encourager la recherche et le développement de connaissances scientifiques afin d'évaluer les mécanismes moléculaires et

les effets physiologiques de ces molécules. Le manque d'encadrement en ce qui a trait à la commercialisation de ces cannabinoïdes rares dont les propriétés et les effets sur la santé ne sont pas encore suffisamment connus pourrait avoir des conséquences négatives pour la santé des consommateurs. Advenant le cas où ces produits se retrouveraient sur le marché québécois, il serait pertinent d'envisager la surveillance d'indicateurs associés à leur intoxication incluant les appels au Centre antipoison du Québec (CAPQ) et les visites aux urgences.

Il est donc essentiel de surveiller la mise en marché des produits contenant des cannabinoïdes biosynthétisés (à la SQDC ou ailleurs au Canada) ainsi que les pratiques de production, de promotion et d'affichage de l'industrie.

## Précisions méthodologiques

La présente fiche synthèse a été réalisée par le biais d'une recherche documentaire dans la littérature scientifique et grise. La recherche dans la littérature scientifique a été effectuée le 13 septembre 2021 dans les bases de données Medline et Embase à partir de mots clés associés aux concepts de « biosynthèse » bioengineer\*, biosynthes\* et biotechnolog\*, heterologous, laboratory, metabolic combinés avec un des termes suivants (engineer\*, produc\*, syntheses\*, fermentation\*) et de « cannabinoïdes » (cannabinoid\*, phytocannabinoid\*).

Pour suivre les tendances actuelles, la recherche a été limitée aux dix dernières années, aux documents rédigés en français ou en anglais et aux revues de littérature. Cette fiche ne portant que sur la biosynthèse de cannabinoïdes dans

des micro-organismes, les publications portant sur la production de cannabinoïdes synthétiques étaient exclues. Au total, huit revues de littérature, sans évaluation formelle de la qualité, mais révisées par les pairs ont été consultées pour la rédaction de la présente fiche. La même stratégie a également été lancée le 22 novembre 2021 dans la base de données Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCRCT), mais la recherche n'a pas permis d'identifier de littérature supplémentaire.

Un survol des articles jugés pertinents issus de la littérature grise a été fait afin de relever les avancées récentes de l'industrie ainsi que les avantages et inconvénients de cette technologie. Pour ce faire, le moteur de recherche Google a été consulté en utilisant les mêmes concepts définis lors de la recherche de littérature scientifique. La recherche s'est effectuée en français et en anglais, puis en précisant la recherche à des documents PDF afin d'affiner les résultats. Dans chacune des

requêtes, les cinquante premiers résultats ont été évalués pour inclusion. Des articles publiés dans des journaux scientifiques reconnus, n'ayant pas été repérés dans la revue de littérature scientifique ou des documents publiés par des réseaux ou regroupements de chercheurs dans le domaine, ont été retenus (n = 3). De plus, afin de donner un portrait du marché potentiel et par manque de données sur le sujet, des rapports de l'industrie (provenant par exemple du domaine des conseils financiers, des secteurs tels que les sciences de la vie et les soins de santé, des spécialistes du secteur du cannabis) ont été retenus malgré les limites relatives à ce type de document (n = 4).

Les sites Web d'organismes d'intérêt œuvrant dans le domaine de l'usage de substance ou en santé publique ont été interrogés afin de vérifier la présence de littérature sur le sujet. Cette stratégie n'a pas permis d'identifier de documentation supplémentaire.

Finalement, le cadre légal du cannabis a été recherché par le biais des sites légaux du gouvernement du Canada et du Québec.

## RÉFÉRENCES

1. *Oxford dictionary of biochemistry and molecular biology*. Oxford; New York: Oxford University Press; 2006.
2. Pavlou AK, Reichert JM. Recombinant protein therapeutics—success rates, market trends and values to 2010. *Nat Biotechnol*. 2004;22(12):1513-9.
3. Costa KA, Vavitsas K, Limas M, Joseph-Nelson B, Cumbers J. Cannabinoid Fermentation: Scalability, Purity, and Sustainability for an Emerging Market. *SynBioBeta*; 2019.
4. Sarugaser R, Freeman MW. *Biosynthesis of Cannabinoids: Vanguard of The Bio Revolution*. Canada: Raymond James; 2020.
5. Czobor K. *Taking the cannabinoid market to new heights*. Edison; 2021.
6. Luo X, Reiter MA, d'Espaux L, Wong J, Denby CM, Lechner A, et al. Complete biosynthesis of cannabinoids and their unnatural analogues in yeast. *Nature*. 2019;567(7746):123-6.
7. Sanders R. Yeast produce low-cost, high-quality cannabinoids [Internet]. *Berkley News*. 2019 [cité 27 sept. 2021]. Disponible à : <https://news.berkeley.edu/2019/02/27/yeast-produce-low-cost-high-quality-cannabinoids/>
8. Carvalho A, Hansen EH, Kayser O, Carlsen S, Stehle F. Designing microorganisms for heterologous biosynthesis of cannabinoids. *FEMS Yeast Res*. 2017;17(4).
9. Blatt-Janmaat K, Qu Y. The Biochemistry of Phytocannabinoids and Metabolic Engineering of Their Production in Heterologous Systems. *IJMS*. 2021;22(5):2454.
10. Thomas F, Schmidt C, Kayser O. Bioengineering studies and pathway modeling of the heterologous biosynthesis of tetrahydrocannabinolic acid in yeast. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2020;104(22):9551-63.
11. Lim KJH, Lim YP, Hartono YD, Go MK, Fan H, Yew WS. Biosynthesis of Nature-Inspired Unnatural Cannabinoids. *Molecules*. 2021;26(10):2914.
12. Jamieson CS, Misa J, Tang Y, Billingsley JM. Biosynthesis and synthetic biology of psychoactive natural products. *Chem Soc Rev*. 2021;50(12):6950-7008.
13. Dolgin E. The bioengineering of cannabis. *Nature*. 2019;572(7771):S5-7.
14. Gülck T, Møller BL. Phytocannabinoids: Origins and Biosynthesis. *Trends in Plant Science*. 2020;25(10):985-1004.
15. ElSohly MA, Radwan MM, Gul W, Chandra S, Galal A. Phytochemistry of Cannabis sativa L. *Prog chem org nat prod*. 2017;103(101605200):1-36.
16. Kideckel D, Pallotta, M, Hoang K. Synthetically-Derived Cannabinoids: The Next Generation of Cannabinoid Production. *AltaCorp Capital*; 2019.
17. Ozber N, Watkins JL, Facchini PJ. Back to the plant: overcoming roadblocks to the microbial production of pharmaceutically important plant natural products. *J Ind Microbiol Biotechnol*. 2020;47(9-10):815-28.
18. Stamatis B, Ding J, Malkani R. *Biosynthèse du cannabis : Un nouveau débouché prometteur pour les entreprises du secteur des sciences de la vie* [Internet]. Canada: Deloitte; 2020. Disponible à : <https://www2.deloitte.com/ca/fr/pages/public-sector/articles/biosynthese-du-cannabis.html>

19. Caulkins JP. Radical technological breakthroughs in drugs and drug markets: The cases of cannabis and fentanyl. *Int J Drug Policy*. 2021;94:103162.
20. Deiana S. Potential Medical Uses of Cannabigerol : A Brief Overview. Dans : *Handbook of Cannabis and Related Pathologies* [Internet]. Elsevier; 2017 [cite 29 oct. 2021]. p. 958-67. Disponible à : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128007563001150>
21. Russo EB, Marcu J. Cannabis Pharmacology: The Usual Suspects and a Few Promising Leads. Dans : *Advances in Pharmacology* [Internet]. Elsevier; 2017 [cité 29 oct. 2021]. p. 67-134. Disponible à : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1054358917300273>
22. Citti C, Linciano P, Russo F, Luongo L, Iannotta M, Maione S, *et al.* A novel phytocannabinoid isolated from Cannabis sativa L. with an in vivo cannabimimetic activity higher than  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol:  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabiphorol. *Sci Rep*. 2019;9(1):20335.
23. Gagnon F. *Le régime du cannabis à des fins non médicales au Québec: une analyse de santé publique*. Institut national de santé publique du Québec; 2021.
24. Gouvernement du Canada. *Loi sur le cannabis* [Internet]. L.C. 2018, chap. 16 2018. Disponible à : <https://laws-lois.justice.gc.ca/fra/lois/c-24.5/>
25. Gouvernement du Canada. *GUIDE DES DEMANDES DE LICENCES LIÉES AU CANNABIS : Culture, transformation et vente à des fins médicales* [Internet]. 2018 [cité 23 mars 2022]. Disponible à : [https://epe.lac-bac.gc.ca/100/201/301/weekly\\_acquisitions\\_list-ef/2021/21-30/publications.gc.ca/collections/collection\\_2021/sc-hc/H14-261-2021-fra.pdf](https://epe.lac-bac.gc.ca/100/201/301/weekly_acquisitions_list-ef/2021/21-30/publications.gc.ca/collections/collection_2021/sc-hc/H14-261-2021-fra.pdf)
26. Gouvernement du Canada. *Règlement sur le cannabis* [Internet]. 2018. Disponible à : <https://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/DORS-2018-144/>
27. Gouvernement du Québec. *BULLETIN D'INFORMATION SUR LA LOI ENCADRANT LE CANNABIS - Bulletin 1* [Internet]. Gouvernement du Québec; 2019. Disponible à : [https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/bulletin-cannabis/19-236-15W\\_bulletin1.pdf](https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/bulletin-cannabis/19-236-15W_bulletin1.pdf)
28. Cronos Group. *Cronos Group Launches its First Cultured Cannabinoid Product, SPINACH FEELZ™ Chill Bliss 2:1 THC|CBG Gummy* [Internet]. 2021 [cité 6 déc. 2021]. Disponible à : <http://ir.thecronosgroup.com/news-releases/news-release-details/cronos-group-launches-its-first-cultured-cannabinoid-product>
29. Société québécoise du cannabis. *Forum SQDC des partenaires de la santé : Questions & Réponses*. 2021.
30. Assemblée nationale du Québec. *Loi constituant la Société québécoise du cannabis, édictant la Loi encadrant le cannabis et modifiant diverses dispositions en matière de sécurité routière* [Internet]. 157 2018. Disponible à : <http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?file=2018C19F.PDF&type=5>

---

## Au-delà de la plante : la biosynthèse de cannabinoïdes par des micro-organismes

---

### AUTEURS

Audrey Kamwa Ngne, M. Sc.  
Axelle Marchand, M. Sc.  
Christine Flageole, M.S c.  
Équipe scientifique sur le cannabis

Sous la coordination de :  
Thomas Paccalet, Ph. D.  
Direction du développement des individus et des communautés

### RÉVISEURS

Marie-Eve Levasseur M. Sc.  
François Gagnon, Ph. D.  
Direction du développement des individus et des communautés  
Institut national de santé publique du Québec

Isabel Desgagné-Penix, Ph. D., professeure, Département de chimie, biochimie et physique, Université du Québec à Trois-Rivières (UQTR)  
Chaire de Recherche du Canada sur le métabolisme spécialisé végétal  
Chaire de recherche sur l'ingénierie métabolique de microalgues

Justine Renard, Ph. D., analyste, Recherche et Politiques  
Centre canadien sur les dépendances et l'usage de substances

Ce document a été réalisé grâce à la participation financière du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec.

### MISE EN PAGE

Marie-Cloé Lépine  
Direction du développement des individus et des communautés

*Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.*

*Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : [droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca](mailto:droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca).*

*Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.*

Dépôt légal – 2<sup>e</sup> trimestre 2022  
Bibliothèque et Archives nationales du Québec  
ISBN : 978-2-550-92087-8 (PDF)

© Gouvernement du Québec (2022)

N° de publication : 2861