

Article original

# Une évaluation de la qualité du cannabis à usage thérapeutique aux Pays-Bas

Arno Hazekamp

Université de Leiden, Département de Pharmacognosie, Laboratoires Gorlaeus Einsteinweg 55, 2333CC Leiden, Pays-Bas

## Abstract

Depuis 2003, du cannabis à usage thérapeutique est délivré sur ordonnance dans les pharmacies aux Pays-Bas. La culture, la transformation et le conditionnement de la matière végétale sont réalisés selon les normes pharmaceutiques et sont supervisés par le Bureau du Cannabis Médical (OMC). La qualité est garantie par des tests réguliers effectués par des laboratoires certifiés. Cependant, un marché illégal du cannabis est toléré aux Pays-Bas, qui existe sous la forme des coffeeshops qui proposent un large éventail de variétés de cannabis au grand public ainsi qu'aux usagers de cannabis thérapeutique. Depuis que le cannabis est disponible en pharmacie, de nombreux patients ont commencé à comparer le prix et la qualité du cannabis de l'OMC avec le cannabis des coffeeshops. En conséquence, le débat public sur le succès et la nécessité du programme OMC est basé sur des expériences personnelles plutôt que sur des données scientifiques. De l'avis général des consommateurs, le cannabis de l'OMC est plus cher, sans qu'il y ait pour autant une grande différence de qualité.

Cette étude a été réalisée de façon à montrer les différences de qualité qui peuvent exister entre les sources légales et illégales de cannabis à usage thérapeutique. Les échantillons de cannabis obtenus dans des coffeeshops choisis au hasard ont été comparés au cannabis à usage thérapeutique de l'OMC dans des essais confirmés. De nombreux échantillons provenant des coffeeshops contenaient moins que le poids attendu, et tous étaient contaminés par des bactéries et des champignons. Aucune différence notable n'a été retenue pour le taux de cannabinoïdes ni pour le taux d'humidité des échantillons. Les résultats obtenus montrent que le cannabis thérapeutique délivré dans les pharmacies est plus fiable et plus sain pour la santé des usagers de cannabis à usage thérapeutique.

**Mots clé :** cannabis à usage thérapeutique, contrôle qualité, comparaison, Pays-Bas, Bureau du Cannabis Médical, coffeeshops.

Cet article peut être téléchargé, imprimé et distribué gratuitement pour toute utilisation non commerciale, à condition de citer correctement le texte original (voir les informations relatives aux droits d'auteur ci-après). Disponible en ligne sur [www.cannabis-med.org](http://www.cannabis-med.org)

**Adresse du Auteur:** Arno Hazekamp, [ahazekamp@rocketmail.com](mailto:ahazekamp@rocketmail.com)

## Introduction

L'utilisation du cannabis comme médicament est de plus en plus un sujet de débat public dans un nombre croissant de pays dans le monde. Suite à la Convention Unique sur les Stupéfiants des Nations Unies (1961), suivie par une série de traités complémentaires, la législation internationale a été un obstacle majeur aux développements dans ce domaine ces dernières décennies. Cependant, ces dernières années il y a eu quelques

efforts sérieux pour replacer le cannabis dans la recherche scientifique et clinique et pour autoriser son usage par les malades. Les initiatives prises vont de la dépénalisation de l'usage médical du cannabis au Royaume-Uni et en Suisse, à des efforts importants pour donner aux patients l'accès direct à du cannabis de grande qualité, ou à des dérivés tels que des extraits standardisés, comme en Espagne et au Canada.

Les Pays-Bas sont devenus le premier pays au monde où le cannabis est disponible sur ordonnance dans les

pharmacies pour traiter une grande diversité de patients. Depuis septembre 2003, les pharmacies dispensent aux patients du cannabis à usage thérapeutique sur ordonnance. Les médecins qui pratiquent aux Pays-Bas sont autorisés à prescrire du cannabis pour traiter une variété d'indications (voir ci-dessous). La recommandation générale est que le cannabis ne devrait être prescrit que lorsque les traitements conventionnels ont été essayés et se sont avérés inefficaces. A ce titre, le cannabis n'est effectivement pris en compte que comme médicament de dernier recours.

Etant donné la situation libérale unique des Pays-Bas par rapport aux lois sur les drogues, seul le marché illégal du cannabis peut concurrencer ouvertement les pharmacies, et les usagers expérimentés de cannabis naturel à usage thérapeutique comparent les deux sources en termes de qualité, d'effet thérapeutique et de prix. Par conséquent, il n'est pas surprenant que des voix se soient élevées dans les media publics sur la qualité et l'efficacité du cannabis cultivé par l'état.

Etant donné la popularité du cannabis comme sujet médiatique, les avis sur le produit des pharmacies ont rapidement trouvé leur voie vers le grand public et il est devenu clair qu'un groupe d'usagers de cannabis à usage thérapeutique n'était pas satisfait du type de cannabis proposé. Un groupe de propriétaires de coffeeshops (voir ci-dessous) lança même une campagne pour promouvoir la qualité de leurs propres produits aux dépens du cannabis des pharmacies. Cependant, de tels avis et initiatives étaient généralement basés sur des mesures subjectives et des jugements émanant d'un groupe d'usagers expérimentés qui font autorité. Il est évident que la nature subjective de ce débat complique l'évaluation de l'introduction du cannabis à usage thérapeutique aux Pays-Bas et cela montre clairement le besoin d'aborder ce sujet de manière scientifique.

La recherche présentée ici remet en question les messages diffusés dans les media sur l'insatisfaction de quelques usagers de cannabis à usage thérapeutique du Bureau du Cannabis Médical. On a dit que ce cannabis n'était pas assez fort, trop fort ou trop sec. Selon certains patients, le cannabis 'officiel' ne marche pas, ou alors d'une façon très différente de ce qu'ils ont l'habitude. D'autres usagers s'inquiètent du traitement aux radiations gamma subi par le cannabis à usage thérapeutique, qui sont réalisées systématiquement pour stériliser la substance. Cependant, la plainte la plus fréquente, concerne le prix plus élevé. Pour répondre à ces plaintes, nous avons testé des échantillons obtenus dans des coffeeshops choisis au hasard selon les analyses quantitatives et microbiologiques confirmées, utilisées systématiquement pour le contrôle qualité du cannabis à usage thérapeutique aux Pays-Bas. Les données obtenues ont été comparées à celles du produit obtenu simultanément en pharmacie. Les tests d'analyse du cannabis thérapeutique utilisé dans cette étude ont été décrits dans la monographie néerlandaise officielle du cannabis thérapeutique.

Les résultats présentés dans cette étude se veulent une contribution au débat sur la nécessité ou l'avantage

d'avoir une politique de production et de distribution de cannabis à usage thérapeutique contrôlée centralement. Nous espérons qu'elle aidera également les usagers de cannabis thérapeutique à choisir leur médicament en toute connaissance de cause.

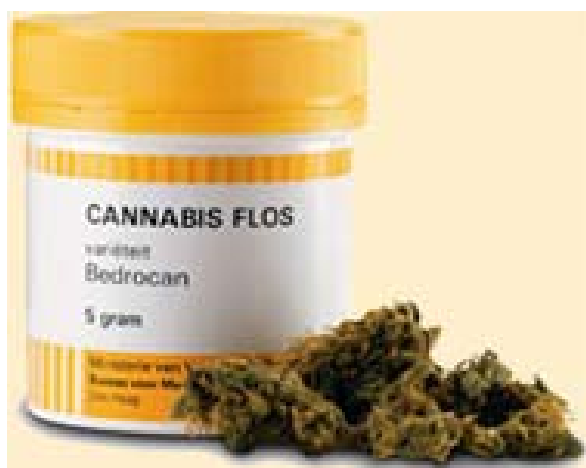
### **La politique des drogues Néerlandaise**

Dans la situation actuelle aux Pays-Bas, les usagers de cannabis thérapeutique peuvent obtenir leur cannabis de deux sources distinctes : de façon non officielle dans la rue et de façon officielle dans les pharmacies. Pour comprendre les choix que doivent faire les usagers de cannabis thérapeutique aux Pays-Bas pour choisir entre ces deux sources, il est important de comprendre la politique des drogues Néerlandaise concernant le cannabis.

Les principes de base de la politique des drogues Néerlandaise ont été formulés en grande partie dans la première moitié des années soixante-dix. Cette politique ne moralise pas, mais elle se base sur le postulat que l'usage de drogue est un fait indéniable et qu'il doit être géré en pratique autant que possible. L'objectif le plus important de cette politique des drogues est par conséquent de prévenir ou de limiter les risques et les dangers associés à l'usage de drogue, à la fois pour l'utilisateur lui-même et pour la société. C'est pour cela que le Ministre de la Santé est responsable de la coordination de la politique des drogues.

La pierre d'angle de cette politique est la loi connue sous le nom de Opium Act [loi sur l'Opium], qui se base sur deux principes clés. Tout d'abord, elle distingue les différents types de drogues sur la base de leur dangerosité (les produits du cannabis d'un côté, et les drogues qui représentent un risque "inacceptable" d'autre part). Les termes 'drogues douces' et 'drogues dures' se réfèrent à cette distinction. Ensuite, la loi fait une différence entre la nature du délit, telle que la distinction entre la possession de petites quantités de drogues pour usage personnel et la possession à des fins de revente. La possession jusqu'à 30 grammes de cannabis est un délit mineur, alors que la possession de plus de 30 grammes est une infraction pénale. L'usage de drogue lui-même n'est pas une infraction. Cette approche a pour but de proposer la possibilité de poursuivre une politique équilibrée par une application sélective de la loi pénale.

La vente de petites quantités de cannabis dans les coffeeshops est tolérée (admise) dans le cadre de conditions strictes. Il y a actuellement environ 700 coffeeshops de ce genre aux Pays-Bas, la majorité étant située dans les grandes villes. La tolérance est un instrument typique de la politique Néerlandaise basé sur le pouvoir du Procureur Général de l'opportunité des poursuites. Ce principe est énoncé dans la loi comme "principe de l'opportunité". La vente à petite échelle réalisée dans les coffeeshops est donc une infraction d'un point de vue légal, mais dans certaines conditions elle n'est pas poursuivie. Ces conditions sont : pas de publicité, pas de vente de drogues dures, aucune nuisance pour le voisinage, entrée et vente interdites aux mineurs (moins de 18 ans),



**Figure 1:** Le paquet de 5 grammes de cannabis médical tel que disponible dans les pharmacies Néerlandaises. Il y a actuellement 2 variétés disponibles; la variété montrée est la 'Bedrocan' qui a un taux de THC moyen d'environ 18%. (La variété 'Bedrobinol' avec un taux de THC moyen de 13% n'est pas montrée).

et pas de vente supérieure à 5 grammes de cannabis par transaction. Le stock du coffeeshop ne doit pas excéder 500 grammes de cannabis. Si ces règles ne sont pas respectées, le coffeeshop peut être fermé par les autorités municipales.

L'idée derrière la politique des Pays-Bas envers les coffeeshops est celle de la réduction des risques. Celle-ci se base sur l'argument que si la vente et la consommation de cannabis à petite échelle ne sont pas poursuivies dans certaines conditions, les usagers - principalement des personnes jeunes qui expérimentent cette drogue - ne sont pas criminalisés (ils n'ont pas de casier judiciaire) et ils ne sont pas obligés de passer par les circuits criminels, où le risque qu'ils soient poussés à essayer des drogues plus dangereuses comme l'héroïne est bien plus grand.

Les Pays-Bas sont réputés pour être un pays où les drogues sont légalement disponibles, et où aucun effort n'est fait pour combattre l'approvisionnement du marché de la drogue. Rien n'est plus loin de la vérité. Il existe une coopération permanente et intensive entre le système de soins aux toxicomanes, les autorités judiciaires et les administrateurs publics. A l'exception de la vente de cannabis à petite échelle dans les coffeeshops, s'attaquer à toutes les autres formes de trafic et de production de drogue est une priorité élevée. La police et les douaniers saisissent régulièrement de grandes quantités de drogues et collaborent étroitement avec d'autres pays dans le combat contre le crime organisé. Rien qu'en l'an 2000, environ 40.000 kg de cannabis et environ 660.000 plants de cannabis ont été saisis et 1 372 pépinières démantelées.

La tolérance ne signifie pas que les fumeurs de cannabis peuvent tout simplement fumer n'importe où en dehors des coffeeshops. Bien qu'aucune règle officielle n'interdise de fumer du cannabis dans les lieux publics, comme les bars, les restaurants ou les salles de concert, peu de gens le font. S'ils le font, il n'y a pas de sanc-

tions; mais le personnel demandera à la personne d'éteindre sa cigarette. L'absence de réglementations officielles pour l'usage de cannabis a ouvert la voie à ces normes informelles, et leur existence et leur efficacité est un aspect de la politique de drogues Néerlandaise qui est souvent sous-estimée et difficile à comprendre pour les étrangers. Par exemple, les touristes qui visitent Amsterdam font couramment l'erreur de penser qu'ils peuvent fumer du cannabis 'partout'. Il est à noter que la majorité de la population Néerlandaise, particulièrement les personnes âgées, n'a jamais consommé de cannabis et n'est pas au courant des réglementations sur le cannabis, ni des pratiques. C'est dans ce contexte complexe de règles écrites et non écrites que les consommateurs de cannabis thérapeutique aux Pays-Bas doivent faire leur choix pour obtenir leur médicament.

### Le cannabis thérapeutique aux Pays-Bas

Le Ministre de la Santé Els Borst (1994-2002) avait reconnu le fait qu'un nombre considérable de personnes consomment du cannabis obtenu dans les coffeeshops pour raisons médicales. Cependant, son statut non officiel exclut toute garantie sur la qualité, la constance, ou l'origine du cannabis que l'on trouve dans les coffeeshops. Pour fournir ces patients avec une source sûre et fiable de cannabis de grande qualité, le Bureau du Cannabis Médical (OMC) a été créé en mars 2000 et a commencé à agir en tant qu'agence nationale le 1<sup>er</sup> janvier 2001. L'OMC est une organisation gouvernementale responsable de la production de cannabis à des fins médicales et scientifiques. Elle détient le monopole aux Pays-Bas pour l'importation, l'exportation et la vente en gros de ce cannabis et de ses préparations pour le compte du Ministère de la Santé, du Bien-être et du Sport, et elle est déclarée auprès de l'Organe International de Contrôle des Stupéfiants à Vienne. La Convention Unique de 1961 des Nations Unies sur les Stupéfiants précédemment mentionnée oblige les Pays-Bas à organiser son Bureau de cette façon.

Après une phase de préparation initiale, le cannabis à usage thérapeutique est délivré uniquement sur ordonnance dans les pharmacies néerlandaises depuis septembre 2003. Les usagers potentiels doivent consulter un professionnel de la santé (généralement leur médecin traitant) qui peut leur délivrer une ordonnance pour utiliser du cannabis pour leur traitement.

Sur la base de la disponibilité et de la qualité des données cliniques et de la littérature scientifique, l'OMC a sélectionné des indications à traiter avec son cannabis à usage thérapeutique. Ce sont : les nausées et la perte d'appétit causées par les traitements palliatifs par chimiothérapie, radiothérapie ou trithérapie chez les malades du cancer ou du VIH, la spasticité et les douleurs associées à la sclérose en plaques, ou aux lésions de la moelle épinière et les tics physiques ou verbaux causés par le syndrome de la Tourette. Cependant, si cela semble nécessaire dans certains cas, les

médecins professionnels sont autorisés à prescrire du cannabis pour d'autres indications.

Le cannabis à usage thérapeutique se présente sous la forme de fleurs de plantes femelles séchées et manucurées, et il est produit par un cultivateur agréé (Bedrocan BV, Veendam, Pays-Bas). Les plantes sont cultivées en intérieur selon des directives générales dérivées des réglementations générales des Bonnes Pratiques Agricoles du Groupe de travail sur les Produits de Phytothérapie de l'Agence Européenne d'Évaluation des Médicaments (EMA) [3]. Les spécifications détaillées pour le cannabis à usage thérapeutique se trouvent sur le site internet de l'OMC [15].

## Matériel et méthodes

### Le cannabis thérapeutique de l'OMC

Il existe actuellement deux variétés de cannabis disponibles dans les pharmacies néerlandaises : Bedrocan, avec un taux moyen de THC de 18% (caractéristiques : 15,5-21,0%) et Bedrobinol avec un taux moyen de THC de 13% (caractéristiques : 11,0-14,8%). Pour être distribué, le produit est conditionné par quantité de 5 grammes dans des boîtes en plastique scellées (figure 1). Pour cette étude, deux boîtes originales de pharmacie (pour un totale de 10 grammes) de chaque variété ont été obtenues de l'OMC.

### Echantillonnage du cannabis

De façon à mener une expérience statistiquement acceptable sur la qualité du cannabis obtenu dans les coffeeshops, 10 coffeeshops différents ont été visités. Ils ont été choisis au hasard et indépendamment par IntraVal (Groningen/Rotterdam, Pays-Bas). De plus, une fondation néerlandaise non officielle spécialisée dans la distribution de cannabis aux malades a été incluse dans l'étude, soit un total de 11 lieux où les échantillons ont été recueillis. Pour garantir l'anonymat de ces lieux, ils ont été identifiés seulement par des lettres (A-K). De façon à limiter les temps de déplacement, seuls les coffeeshops à l'ouest et au centre des Pays-Bas (les provinces de Zuid-Holland, Noord-Holland et Utrecht) ont été visités. Environ 70% des coffeeshops néerlandais sont situés dans cette région des Pays-Bas densément peuplée [18].

La personne qui s'est rendue dans les coffeeshops pour recueillir les échantillons prétendait être parent d'un malade souffrant de sclérose en plaques, et demandait quel type de cannabis était recommandé pour cette indication. Le cannabis recommandé était alors acheté (10 grammes) pour la réalisation de notre étude.

### Détermination de la composition en cannabinoïdes et taux d'humidité

Pour comparer la puissance des échantillons, le taux de delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) et de son acide précurseur l'acide tetrahydrocannabinolique (THCA) ont été déterminés par analyse HPLC. Pour cette analyse, nous avons utilisé la méthode HPLC confirmée telle que décrite dans la monographie néerlandaise

officielle du cannabis thérapeutique [3]. De façon à confirmer les résultats obtenus par HPLC, les quantifications de THC et de THCA ont été répétées en utilisant la méthode quantitative <sup>1</sup>H-NMR [6].

Bien que le THC soit connu comme étant le principal principe actif du cannabis, les chercheurs ainsi que les patients croient en majorité que les autres composés (essentiellement les cannabinoïdes) pourraient également jouer un rôle dans les propriétés thérapeutiques du cannabis [22]. La bioactivité de tels composés a été démontrée dans une grande variété d'études scientifiques. Les exemples sont le cannabidiol (CBD) qui s'est montré actif dans la réduction de la douleur neuropathique [14] et le cannabinol (CBN) qui agit sur le système immunitaire [8]. Pour inclure des cannabinoïdes de type non-THC dans notre évaluation, le profil total de cannabinoïdes présents dans chaque échantillon a été mesuré par HPLC, tel que décrit ci-dessus, et par chromatographie en phase gazeuse (CG) [7].

Le taux d'humidité des échantillons a été déterminé selon la méthode Karl-Fischer et a été exprimé en pourcentage de poids de l'échantillon. Les valeurs ont été confirmées en déterminant la perte au séchage après 24 heures sous vide à 40°C.

### Microbiologie

La politique de l'OMC impose que l'analyse microbiologique du cannabis thérapeutique soit effectuée après la récolte des plantes et de nouveau quand le produit final est conditionné. Le matériau de conditionnement doit être conforme à la Pharmacopée Européenne, chapitre 5.1.4, catégorie 2 : "qualité microbiologique des préparations pharmaceutiques", qui régit les exigences pour les préparations thérapeutiques destinées à l'inhalation. Pour prévenir la formation de toxines microbiennes, le produit est stérilisé rapidement après la récolte par irradiation gamma (dose <10 kGy) et il est ensuite conditionné dans des conditions aseptisées. Si le produit conditionné n'est pas conforme aux spécifications microbiologiques de la Pharmacopée Européenne, le lot entier est rejeté.

Pour déterminer le niveau de contamination microbiologique des échantillons obtenus, l'analyse microbiologique pour la présence de bactéries et de champignons potentiellement dangereux a été réalisée par Bactimm BV (Nijmegen, Pays-Bas), la société qui effectue également les analyses systématiques du cannabis thérapeutique pour l'OMC.

### Prix

La façon la plus logique de comparer le prix des préparations médicales se fait en exprimant le prix payé relativement à la quantité de principe actif présent (prix par dose). Dans le cas de l'utilisation thérapeutique du cannabis, il est largement reconnu que le principal principe actif est le THC, bien que d'autres cannabinoïdes doivent également jouer un rôle. Par conséquent, les prix ont été corrigés par rapport au poids d'échantillons obtenus et à leur taux de THC. Les prix

**Tableau 1:** Prix payés pour chaque échantillon de '10 grammes', et quantité de l'échantillon (en grammes) réellement obtenue à l'achat. Pour le Bedrocan et le Bedrobinol, '10 grammes' ont été obtenus en combinant 2 boîtes de pharmacie de 5 grammes chacune.

Echantillon de cannabis	Prix (euro)	Poids obtenu (gramme)
Bedrocan	€ 93.92	9.97
Bedrobinol	€ 81.94	9.90
A	€ 48.00	7.49
B	€ 50.00	9.83
C	€ 60.00	8.37
D	€ 60.00	10.79
E	€ 48.00	9.30
F	€ 60.00	9.63
G	€ 60.00	9.77
H	€ 70.00	9.61
I	€ 50.00	8.81
J	€ 60.00	9.49
K	€ 60.00	9.61

corrigés ont été exprimés pour 100 mg de THC.

## Résultats et discussion

Pour réaliser tous les tests analytiques, 10 grammes de cannabis étaient nécessaires, mais la politique Néerlandaise concernant la tolérance des coffeeshops interdit la vente de plus de 5 grammes par client et par transaction. Par conséquent, dans la plupart des cas la personne qui collectait les échantillons devait retourner sur les lieux quelques jours plus tard pour obtenir les autres 5 grammes de même cannabis. Cependant, dans 4 cas sur 11 cette personne a pu obtenir 10 grammes en une seule fois dans les coffeeshops. Dans la plupart des coffeeshops, les serveurs savaient répondre aux questions concernant l'usage thérapeutique du cannabis et donnaient des conseils sur la méthode et la fréquence d'utilisation, ainsi que sur les résultats attendus. Bien que le cannabis fut explicitement acheté pour usage thérapeutique, dans aucun des endroits visités on n'a demandé à voir l'ordonnance d'un médecin avant de vendre le cannabis.

Les échantillons obtenus ont ensuite été pesés pour être divisés en portions pour réaliser les différents tests. Dans 5 cas sur 11, les paquets obtenus contenaient moins de 9,5 grammes, ce qui représente un déficit de plus de 5%. Une variation de 5% en quantité est une tolérance généralement acceptée dans le commerce en Europe. Dans un cas, (coffeeshop A) il y avait seulement 7,49 grammes (-25%). Bien que ce ne fut pas un objectif de l'étude, ces résultats indiquent que la différence de poids (voulue ou non) n'est pas qu'un problème secondaire. Au contraire, les échantillons obtenus de l'OMC contenaient presque exactement les 10 grammes attendus ( $\pm 0.1$  gramme). Les prix et poids

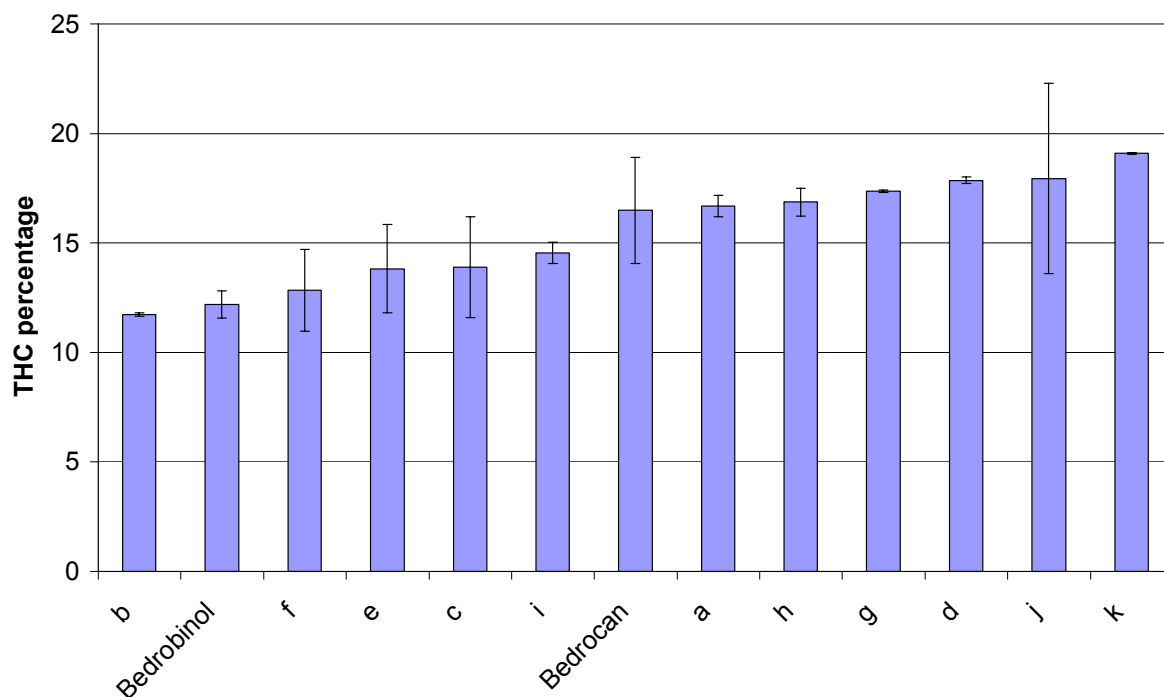
obtenus pour les échantillons sont indiqués dans le tableau 1.

Dans le cannabis à l'état naturel, le THC se trouve principalement sous la forme de son acide précurseur, l'acide THC (THCA). Sous l'influence de la chaleur ou du stockage, le THCA peut se transformer en THC libre. Pour l'utilisateur récréatif et l'utilisateur thérapeutique, le THC est la substance bio-active la plus importante, et par conséquent il est courant pour les laboratoires d'analyse de déterminer le taux total de THC du cannabis (THCA + THC) après avoir chauffé la matière végétale. Cependant, cette méthode n'est pas complètement fiable parce que la conversion totale de THCA en THC est difficile à réaliser. De plus, durant la combustion, les produits de dégradation du THC (tels que le cannabinoïde ou le delta-8-THC) peuvent se former ou le THC peut s'évaporer [19]. Pendant cette étude, ces problèmes ont été évités en déterminant le taux de THCA et celui de THC séparément. Le taux total de THC a alors été calculé à partir de ces résultats. Cette méthode n'est disponible que depuis récemment, grâce au développement d'une norme de référence fiable pour la quantification du THCA [5,16].

Le taux de THC des échantillons est indiqué dans la figure 2. Dans tous les échantillons des coffeeshops, le taux de THC se situait entre 11,7 et 19,1% (en pourcentage de poids de matière sèche). Le taux de THC des variétés de pharmacie se situait également dans cette fourchette : la variété Bedrocan (16,5% de THC) se situait dans la moyenne, alors que la variété Bedrobinol (12,2% de THC) se situait dans les limites inférieures.

En dehors du THC et du THCA, d'autres cannabinoïdes ont également été pris en compte pour l'analyse de la composition en cannabinoïdes des échantillons. Cependant, aucune différence majeure n'a été observée entre les échantillons des coffeeshops en comparant les chromatogrammes CG ou HPLC obtenus. Cela est probablement dû aux décennies de croisements et de sélections pour obtenir des variétés de cannabis à taux de THC élevé. Ce procédé a minimisé la variabilité entre les variétés de cannabis, avec quelques exceptions pour leur taux de THC. Quelques chromatogrammes HPLC représentatifs sont montrés dans la figure 3.

Une seule différence notable a été observée en comparant les échantillons des coffeeshops à ceux de l'OMC : ces derniers contiennent une plus grande proportion de THC libre, et par conséquent une proportion bien plus faible de son acide carboxylique précurseur, le THCA. Nous pensons que cela est le résultat de la manipulation et du conditionnement, qui peut convertir du THCA en THC libre. Un taux de THC libre plus élevé peut présenter des avantages pour un patient qui consomme du cannabis sous une forme qui n'a pas été beaucoup ou pas assez longtemps chauffée, comme dans le cas d'une infusion (tisane au cannabis). Dans ces conditions le THCA ne sera pas complètement transformé en THC, donc une plus petite quantité du



**Figure 2:** Taux de THC total pour chaque échantillon en % de poids. Les résultats sont indiqués par ordre croissant. Les valeurs sont la moyenne de 2 déterminations. Les barres de déviation indiquent l'erreur type.

principe actif THC sera consommée. Cependant, quand le cannabis est fumé ou consommé sous la forme de produits fortement chauffés (par ex. les aliments cuisinés comme les cookies), la transformation de THCA en THC sera pratiquement totale et les différences observées dans les taux de THC libre initial ne seront plus pertinentes.

En comparant le taux d'humidité des échantillons, on a découvert que le taux d'humidité de la variété 'Bedrocan' de l'OMC (4,7 % d'humidité) n'était pas significativement différent comparé aux échantillons des coffeeshops, où les taux d'humidité allaient de 3,9 à 5,5 %. Cependant, la variété 'Bedrobinol' a présenté un taux d'humidité significativement plus élevé d'environ 8%. Selon l'OMC, cette valeur est intentionnellement plus élevée pour rendre l'inhalation de cette variété plus agréable, suite aux commentaires d'utilisateurs. Selon les spécifications de l'OMC le taux d'humidité du cannabis doit se situer entre 5 et 10% lors du contrôle qualité (directement après conditionnement).

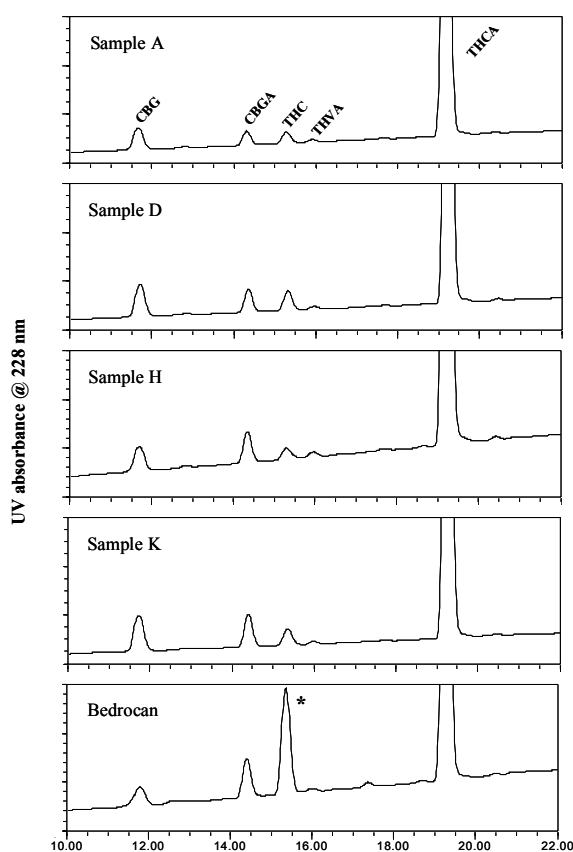
Les recommandations de la Pharmacopée Européenne concernant la pureté microbiologique des préparations destinées à l'inhalation fixent les limites de contamination des échantillons : moisissure totale et bactéries aérobies : ≤10 unités formant colonies (CFU) par gramme ; bactéries entérogènes et bactéries Gram négatif : ≤100 CFU par gramme. Les bactéries infectieuses *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus* doivent être totalement absentes. Comme on le voit dans le tableau 2, tous les échantillons obtenus dans les coffeeshops avaient des niveaux de contamination en bactéries et/ou champignons au-delà de ces limites. Au contraire, les deux variétés de cannabis de l'OMC ne

présentaient aucune contamination. Selon l'OMC, le rejet de son cannabis thérapeutique pour contamination

**Tableau 2:** Présence de bactéries et de champignons (en cfu par gramme) dans les échantillons étudiés.

<sup>1)</sup> CFU par gramme = unité formant colonie présente dans un gramme d'échantillon. <sup>2)</sup> Les contaminants de l'échantillon K ont été identifiés comme étant la bactérie *E. coli*, et des champignons de types *Penicillium*, *Cladosporium* et *Aspergillus*.

Echantillon	Bactéries entérogènes et bactéries Gram négative (cfu/gramme) <sup>1)</sup>	Moisissures et bactéries aérobies (cfu/gramme) <sup>1)</sup>
<i>Echantillons de l'OMC</i>		
Bedrocan	<10	< 100
Bedrobinol	<10	< 100
<i>Echantillons de coffeeshop</i>		
A	<10	480000
B	4500	900
C	<10	1000
D	70	120
E	13000	6500
F	80000	4800
G	180	350
H	27000	1300
I	350	4200
J	23000	91000
K <sup>2)</sup>	5900	3600



**Figure 3:** Chromatogrammes HPLC (228 nm) d'échantillons sélectionnés. Aucun cannabinoïde n'a été observé hors de la région des chromatogrammes indiquée. Le cannabis de pharmacie contient une plus grande proportion de THC libre (\*). CBG : cannabigerol ; CBGA : acide cannabigérolique ; THVA : acide tetrahydrocannabivarinique.

microbiologique ne s'est jamais produit à ce jour. Le laboratoire mycologique du Centraal Bureau voor Schimmelcultures (CBS, Utrecht, Pays-Bas) a fait de plus amples analyses des contaminants présents dans l'un des échantillons (échantillon K), et a identifié de nombreux pathogènes connus, y compris la bactérie intestinale *Escherichia coli*, et des champignons de type *Penicillium*, *Cladosporium* et *Aspergillus*. Certains de ces microbes sont capables de produire des mycotoxines dangereuses, telles que l'aflatoxine B, l'ochratoxine A et B, et la sterigmatocystine. Les aflatoxines, en particulier, sont connues pour être des cancérigènes extrêmement puissants [7]. Ils ne sont complètement détruits par la chaleur quand le cannabis est fumé et peuvent ainsi être inhalés [2,10]. La présence de champignons potentiellement dangereux dans le cannabis à usage récréatif a été décrite systématiquement et ces champignons sont de plus en plus reconnus pour être une source sous-estimée de toxique neurologique [1] ou d'infections telle que l'aspergillose [4,11,20]. On pense que l'utilisation de médicaments anti-inflammatoires stéroïdiens peut augmenter la susceptibilité aux mycoses [12] et il faut se rappeler qu'une fraction significative de la population de patients qui utilisent du cannabis thérapeutique consom-

ment également ces médicaments. De plus, le cannabis thérapeutique est relativement couramment utilisé par les malades du VIH/sida et d'autres types de patients qui, à cause de leur système immunitaire affaibli, sont particulièrement vulnérables aux infections. Des infections pulmonaires opportunistes à l'*Aspergillus* ont déjà été identifiées comme cause majeure de morbidité dans ce sous-groupe de patients [9,20].

Même pour les consommateurs qui ne sont pas immuno-déficients, la toxicité neurologique des échantillons de cannabis contaminés est montrée comme un risque pour la santé [1]. Par conséquent, ces données combinées indiquent que l'usage thérapeutique de cannabis acheté à des sources non contrôlées peut être considéré comme un risque potentiel pour la santé des usagers thérapeutiques, particulièrement pour ceux qui consomment de grandes quantités de cannabis quotidiennement.

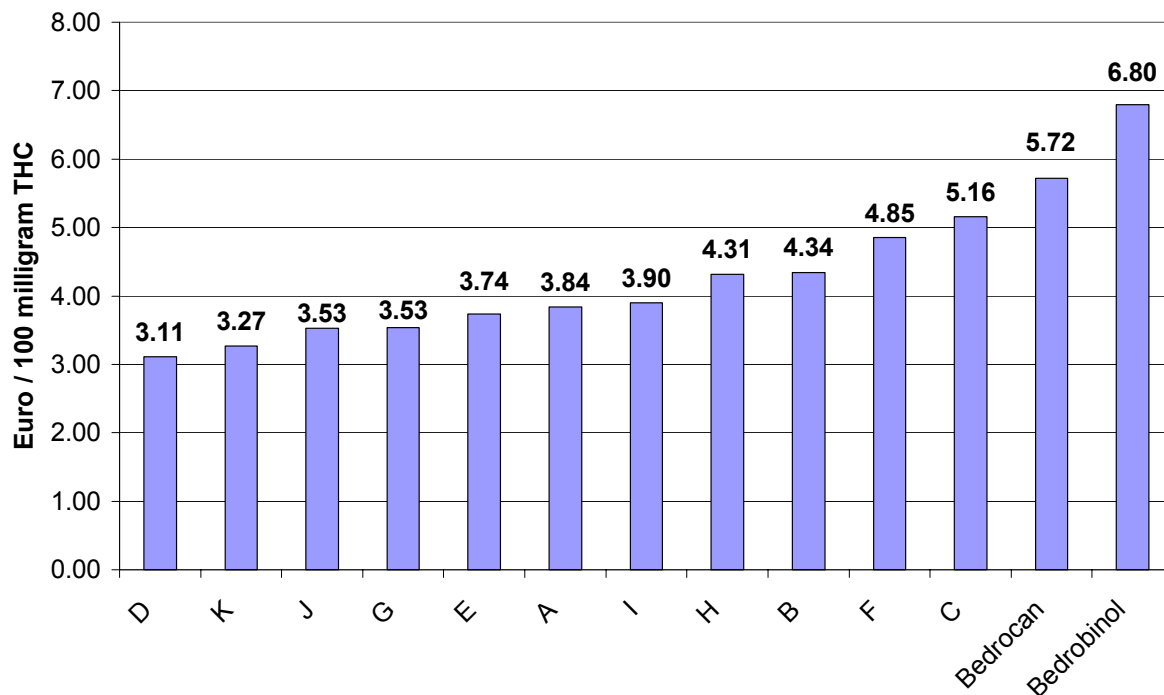
Le prix plus élevé du cannabis thérapeutique s'est révélé être un inconvénient majeur pour les patients qui se procurent leur cannabis en pharmacie aux Pays-Bas. En exprimant le prix des échantillons relativement au taux de THC présent, une comparaison équitable entre les échantillons obtenus est possible. Les résultats sont indiqués dans la figure 4. On remarque que le prix de la variété de pharmacie 'Bedrocan' (€ 5,72) est quelque peu plus élevé que les prix payés pour les échantillons des coffeeshops (€ 3,11–5,16). Cependant, le prix de la variété 'Bedrobinol', est significativement plus élevé (€ 6,80). Selon l'OMC, le coût plus élevé du cannabis à usage thérapeutique résulte du maintien d'une norme de haute qualité pour le produit. Celle-ci comprend : la production selon les normes pharmaceutiques, le conditionnement aseptisé, la distribution, et le prix fixé par les pharmacies. De plus, les coûts sont augmentés par des contrôles qualité constants et des analyses microbiologiques. Enfin, le cannabis des pharmacies inclut une TVA de 6%, alors que le système de TVA de l'UE ne permet pas que la TVA soit appliquée sur le cannabis illicite (bien que toléré) des coffeeshops.

## Conclusion

Les règles simples de l'offre et de la demande font généralement qu'un consommateur achète le produit ayant le meilleur rapport qualité/prix. Dans ce contexte, la situation unique aux Pays-Bas a mené à une situation confuse pour les usagers de cannabis thérapeutique. Les comparaisons de prix et un contrôle superficiel mènent facilement à favoriser le moins cher dans les coffeeshops par rapport au plus cher, mais apparemment identique, de qualité pharmaceutique. Le fait que seule la qualité de ce dernier soit garantie par des contrôles élevés ne semble pas impressionner la plupart des consommateurs. Cependant, il est évident que les normes de toutes les préparations thérapeutiques sont élevées et qu'elles ne peuvent être mises en application que par des tests d'analyse appropriés. Selon l'OMC, une autre explication du prix du cannabis actuellement

quelque peu plus élevé que prévu en pharmacie est que

les ventes sont relativement faibles. Si le nombre de



**Figure 4:** Prix de chaque échantillon, exprimé en prix payé (en euro) pour l'équivalent de 100 mg THC. Les résultats sont indiqués par ordre croissant

patients augmentait, cela pourrait influencer le prix, car les coûts unitaires fixes baisseraient.

Étant donné que le nombre d'échantillons des coffeeshops utilisés pour cette étude était limité, les conclusions doivent être tirées avec précaution et les résultats présentés ici devraient être considérés comme des résultats secondaires. Toujours sur la base des résultats obtenus, nous avons conclu que le prix payé pour le cannabis thérapeutique distribué dans les pharmacies néerlandaises doit être considéré comme raisonnable. Le taux et la composition en cannabinoïdes des produits de pharmacie et le taux d'humidité ne sont pas significativement différents des autres types de cannabis. Au contraire, le produit de pharmacie est garanti avoir une puissance constante, et sans contaminations potentiellement dangereuses. Ces résultats indiquent que l'analyse systématique du cannabis donne un produit significativement plus sûr et de qualité élevée et reproductible. La distribution de cannabis thérapeutique aux patients par l'OMC et les pharmacies offre un produit fiable sans les risques pour la santé associés couramment au cannabis des coffeeshops.

Quelques patients ont déclaré que le cannabis officiel n'est pas aussi bon que leur choix personnel de 'medicinal weed'. Il est bien sûr possible que des variétés de cannabis ayant un profil en cannabinoïdes similaire puissent avoir différentes puissances ou efficacité, sur la base de la présence d'autres composés tels que les terpénoïdes ou les flavonoïdes. Néanmoins, le consensus scientifique actuel est que ce sont principalement les cannabinoïdes qui sont responsables de la bioac-

tivité du cannabis, et les tests des échantillons par deux méthodes différentes n'ont pas montré de différences notables dans la composition en cannabinoïdes. En conclusion, il semble qu'il y ait matière à discussion sur ce point. Quand les patients choisissent d'obtenir du cannabis par une source non contrôlée, ils doivent savoir qu'ils le font en prenant un certain risque pour leur santé. Dans ce test, nous n'avons pas vérifié la présence de pesticides, de fongicides ou de métaux lourds, mais il est fort probable qu'il puisse y en avoir dans les échantillons de cannabis de sources non contrôlées [13,21]. Ce même manque de contrôle qualité rend impossible à déterminer si les produits supposés cultivés biologiquement, comme dans certains coffeeshops, sont réellement fiables. Finalement, c'est le consommateur qui fait le choix. Nous espérons que l'étude présentée dans cet article aidera le consommateur à faire un choix informé et sûr.

Les tests pour la présence de métaux lourds et de pesticides sont effectués systématiquement pour le cannabis de l'OMC. Par conséquent, le cannabis à usage thérapeutique des pharmacies néerlandaises est garanti sans de tels / contaminants (en-dessous des limites standards officielles). Malheureusement, étant donné le coût élevé de telles analyses, elles n'ont pas été menées dans le cadre de cette étude. De futures études devraient par conséquent inclure un grand nombre de lieux d'échantillonnage et pourraient inclure l'analyse de la présence de métaux lourds, pesticides ou fongicides.



## Remerciements

Toute ma reconnaissance va à Pieter Seijrier pour son aide dans la réalisation de cette étude.

## Références

- Carod Artal FJ. Neurological syndromes associated with the ingestion of plants and fungi with a toxic component (II). Hallucinogenic fungi and plants, mycotoxins and medicinal herbs. *Rev Neurol*. 2003;36(10):951-960.
- Georggiott OC, Muino JC, Montrull H, Brizuela N, Avalos S, Gomez RM. Relationship between lung cancer and aflatoxin B1. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2000;57(1):95-107.
- Guidelines for cultivating cannabis for medicinal purposes; Annex to the regulation of the Minister of Health, Welfare and Sport of 9 January 2003. GMT/BMC 2340685 [cited 2006 July 08]. Available from: [http://www.cannabisbureau.nl/pdf/GAP\\_EN\\_2003-01-07.pdf](http://www.cannabisbureau.nl/pdf/GAP_EN_2003-01-07.pdf).
- Hamadeh R, Ardehali A, Locksley RM, York MK. Fatal aspergillosis associated with smoking contaminated marijuana, in a marrow transplant recipient. *Chest*. 1988;94(2):432-433.
- Hazekamp A, Choi YH, Verpoorte R. Quantitative analysis of cannabinoids from Cannabis sativa using <sup>1</sup>H-NMR. *Chem Pharm Bull*. 2004;52(6):718-721.
- Hazekamp A, Peltenburg A, Verpoorte R, Giroud C. Chromatographic and Spectroscopic Data of Cannabinoids from Cannabis sativa L. *J Liq Chrom Rel Technol*. 2005;28(15):2361-2382.
- Hazekamp A, Simons R, Peltenburg-Looman A, Sengers M, van Zweden R, Verpoorte R. Preparative isolation of cannabinoids from Cannabis sativa by centrifugal partition chromatography. *J Liq Chrom Rel Technol*. 2004;27(15): 2421-2439.
- Jan TR, Rao GK, Kaminski NE, Cannabinol enhancement of interleukin-2 (IL-2) expression by T cells is associated with an increase in IL-2 distal nuclear factor of activated T cell activity. *Mol Pharmacol*. 2002;61:446-454.
- Johnson TE, Casiano RR, Kronish JW, Tse DT, Meldrum M, Chang W. Sino-orbital aspergillosis in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(1):57-64.
- Kagen SL, Kurup VP, Sohnle PG, Fink JN. Marijuana smoking and fungal sensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 1983;71(4):389-393.
- Llewellyn GC, O'Rear CE. Examination of fungal growth and aflatoxin production on marijuana. *Mycopathologia*. 1977;62(2):109-112.
- Marks WH, Florence L, Lieberman J, Chapman P, Howard D, Roberts P, Perkinson D. Successfully treated invasive pulmonary aspergillosis associated with smoking marijuana in a renal transplant recipient. *Transplantation*. 1996;61(12):771-1774.
- Mc Partland JM, Pruitt PL. Medical marijuana and its use by the immunocompromised. *Altern Ther Health Med*. 1997;3(3):39-45.
- Notcutt W, Price M, Miller R, Newport S, Phillips C, Simmons S, Sansom C. Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: Results from 34 'N of 1' studies. *Anaesthesia*. 2004;59(5):440-452.
- Office of Medicinal Cannabis, the Netherlands. Available from: <http://www.cannabisbureau.nl>.
- Farmalyse BV, Zaandam, the Netherlands; Producer of cannabinoid standards. Available from: <http://www.bactimm-bv.com/farmalyse>.
- Ricordy R, Gensabella G, Cacci E, Augusti-Toccoi G. Impairment of cell cycle progression by aflatoxin B1 in human cell lines. *Mutagenesis*. 2002;17(3):241-9.
- Snippe, J, Bieleman B, Naayer H, Ogier C. Preventieve doorlichting cannabisbranche e.a.. St. IntraVal, Groningen-Rotterdam. 2004.
- Veress T, Szanto JI, Leisztner L. Determination of cannabinoid acids by high-performance liquid chromatography of their neutral derivatives formed by thermal decarboxylation in an open reactor. *J Chromatogr*. 1990;520:339-347.
- Wallace JM, Lim R, Browdy BL, Hopewell PC, Glassroth J, Rosen MJ, Reichman LB, Kvale PA. Risk factors and outcomes associated with identification of Aspergillus in respiratory specimens from persons with HIV disease. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Chest*. 1998;114:131-137.
- Ware MA, Tawfik VL. Safety issues concerning the medical use of cannabis and cannabinoids. *Pain Res Manage*. 2005;10(Suppl A):31A-37A.
- Williamson EM, Evans FJ. Cannabinoids in clinical practice. *Drugs*. 2000;60(6):1303-1314.