



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2022

Thèse N°: 66

CONTRIBUTION A L'ETUDE PHYTOCHIMIQUE DES FRUITS DE TROIS SOUCHES DU CANNABIS AU MAROC

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2022

PAR

Monsieur Karim CHAJAI

Né le 14 Septembre 1992 à Tétouan

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie*

Mots Clés : Cannabis; Nouvelle législation; Screening phytochimique; THC

Membres du Jury :

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Monsieur Rachid NEJJARI

Professeur de Pharmacognosie

Monsieur Mustapha BOUATIA

Professeur de Chimie Analytique

Monsieur Abdelhak CHERGUI

Professeur de Botanique, Biologie et Physiologie Végétales

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



صدق الله العلي العظيم



DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

**Enseignant militaire*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne –Doyen de la FMPR

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Mat. Orangers Rabat
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen FMPT
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen FMPA
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– Dir. du CHIS Rabat
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie

**Enseignant militaire*

Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Ophthalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophthalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophthalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Dir. HMI Mohammed V Rabat*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Ne Urologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Dir. Hôp.Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis Rabat*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine interne

**Enseignant militaire*

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Ne Urologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie - <u>Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat</u>
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Ne Urologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouada	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique <u>Dir. Hôp. Des Enfants Rabat</u>
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie -
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale <u>Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat</u>
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique <u>V-D. Aff Acad. Est.</u>
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBABH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie <u>Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès</u>
Pr. BAMOU Youssef*	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. CHOHO Abdelkrim*	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique

**Enseignant militaire*

Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Ophthalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPLM](#)

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophthalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Ne Urologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophthalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie réparatrice et plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophthalmologie
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie

**Enseignant militaire*

Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Anesthésie Réanimation
Médecine interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie Clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie Médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*

Médecine interne
Pédiatrie

**Enseignant militaire*

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie Dir. Hôp. Spécialités Rabat
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-Chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Moutassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-Orthopédie

**Enseignant militaire*

Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie
Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophthysiologie
Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSNGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERREGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia

Pharmacologie *Doyen FP de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine interne
Pharmacologie *Directrice du Méd. Phar.*
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
Génétique
Ne Urologie

**Enseignant militaire*

Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Ophthalmologie
Ne Urologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. FILALI Karim*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Anesthésie-Réanimation *Dir. ERSSM*
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENZAOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie réparatrice et plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

**Enseignant militaire*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie--Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie

**Enseignant militaire*

Pr. BOUFETTAL Monsef	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*	Chirurgie-Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham*	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaib*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI Amal*	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham*	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim*	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam*	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*	O.R.L
Pr. HJIRA Naouafal*	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed*	Médecine interne
Pr. JNIE NE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD Tarik*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine*	Ophthalmologie
Pr. NAOUI Hafida*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CCV
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Noual*	Médecine interne
Pr. ELQATNI Mohamed*	Médecine interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie

**Enseignant militaire*

Pr. IKEN Maryem
Pr. JAAFARI Abdelhamid*
Pr. KHALFI Lahcen*
Pr. KHEYI Jamal*
Pr. KHBRI Hajar
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae
Pr. LABOUDI Fouad
Pr. LAHKIM Mohamed*
Pr. MEKAOUI Nour
Pr. MOJEMMI Brahim
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad
Pr. SATTE AMAL*
Pr. SOUHI Hicham*
Pr. TADLAOUI Yasmina*
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*
Pr. ZAHID Hafid*
Pr. ZAJJARI Yassir*
Pr. ZAKARYA Imane*

Parasitologie
Anesthésie-Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Cardiologie
Médecine interne
Radiologie
Psychiatrie
Radiologie
Pédiatrie
Chimie Analytique
Neurochirurgie
Neurologie
Pneumo-phtisiologie
Pharmacie Clinique
Virologie
Hématologie
Néphrologie
Pharmacognosie

**Enseignant militaire*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

**Enseignant militaire*

Dédicaces



Je donne ce travail

À mes très chers parents; "Vous avez toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager".

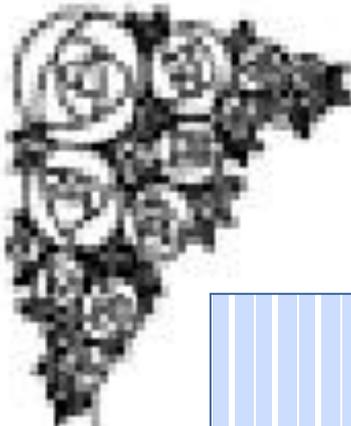
À mes frères et sœurs; "Que cet humble travail reflète clairement ma gratitude pour le soutien moral,

À toute ma famille;

À tous mes amis.



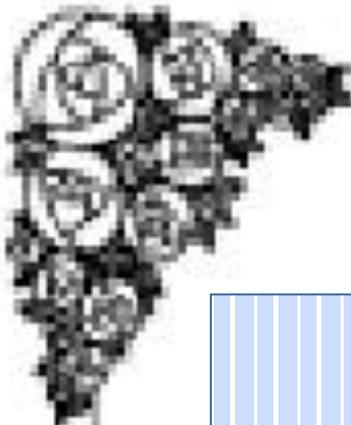
Remerciements



Remerciements

*Dans cette reconnaissance, je voudrais
d'abord remercier le Dieu tout-puissant
et miséricordieux qui m'a donné la
patience d'accomplir ce travail.*





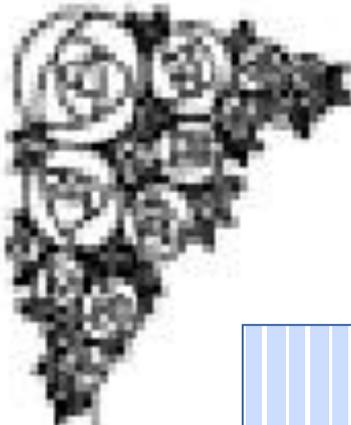
À notre maître et président de thèse

Monsieur Jaouad ELHARTI

*Professeur de chimie thérapeutique à la faculté de
médecine et de pharmacie de Rabat*

***Mes vifs remerciements à vous
d'avoir accepté à examiner ce
travail ;***





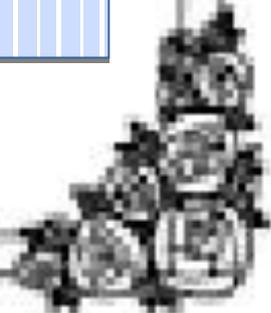
À notre maître, encadrant et rapporteur de thèse

Monsieur Rachid NEJJARI

*Professeur de pharmacognosie à la faculté de médecine
et de pharmacie de Rabat*

*Je tiens à vous remercier d'avoir
accepté d'encadrer ma thèse ; merci
pour vos conseils, vos explications, votre
aide ;*

*Votre encadrement a inspiré ma
méthode de recherche pour cet humble
travail ;*





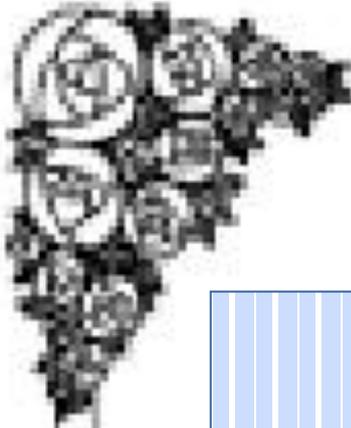
À notre maître et Co-encadrant de thèse

Monsieur Abdelhak CHERGUI

*Professeur de botanique, biologie et physiologie végétale
à la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat*

***Mes vifs remerciements à vous
pour vos aides que vous
m'avez données tout au long
de l'élaboration de ce travail ;***





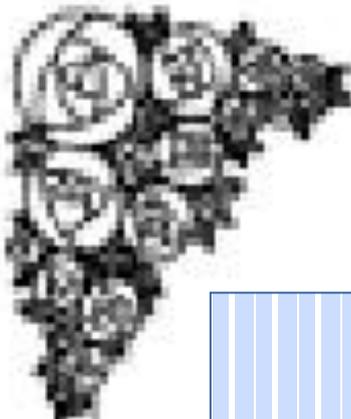
À notre maître et membre du jury

Monsieur Mustapha BOUATIA

*Professeur de chimie analytique à la faculté de médecine
et de pharmacie de Rabat*

***Mes vifs remerciements à vous
d'avoir accepté à examiner ce
travail ;***





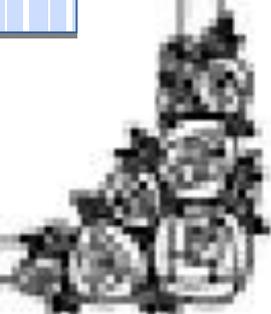
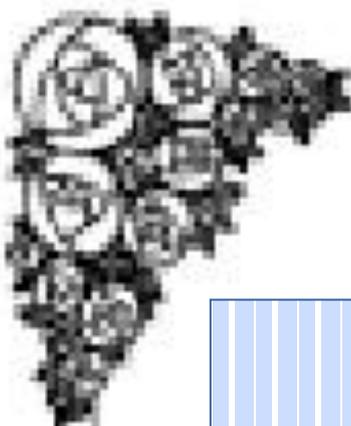
À notre maître et encadrant au travail pratique

Monsieur Amine ELAJAL

*Professeur de la biologie végétale à la faculté de
médecine et de pharmacie de Rabat*

***Mes vifs remerciements à vous
pour votre encadrement
durant tout le travail pratique ;***





Je profite de cette occasion pour exprimer mes sincères remerciements à tous les enseignants qui ont veillé à m'apporter des connaissances tout au long de mon parcours d'études pharmaceutiques, en particulier tous les enseignants de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat qui m'ont enseigné et durant ces 5 années de doctorat à travers leurs compétences.

Liste des abréviations

Liste des abréviations

AEA	: l'Anandamide,
APG	: Angiosperms Phylogeny Group
CB1 et CB2	: Les récepteurs cannabinoïdes
CBCA	: L'acide cannabidiolique
CBD	: Cannabidiol
CBDA	: De l'acide cannabidiolique
CBE	: Cannabielsoin
CBG	: Le cannabigerol
CBGA	: L'acide cannabigérolique
CBGVA	: L'acide cannabigerovarinique
CBL	: Le cannabicyclol
CBN	: Cannabinol
CYP450	: Cytochrome p 450
DE	: Dose efficace
eCB	: Les endocannabinoïdes naturels présents dans le corps,
ECS	: Le système endocannabinoïde
FAAH	: La fatty acid aminohydrolase
FDA	: Food and Drug administration
Gi	: Protéines G inhibitrices
GPCR	: Récepteurs couplés aux protéines G
HE	: Huile Essentielle
HF	: Huile Fixe
Ki	: Constance d'inhibition

MAGL	: La MonoAcylGlycérol Lipase
MAPK	: Mitogen Activated Protein Kinases
OMC	: Office Of medical cannabis
ONU	: Organisation des Nations Unies
ONUDC	: Office des Nations Unies contre la drogue et le crime
THC	: Delta-9-TétraHydroCannabinol
THCA	: L'acide delta-9-tétrahydrocannabinolique
THC-COOH	: Il-nor-9-carboxy-THC
2-AG	: La Glycéride d'Acide 2-arachidonique,
8-OH THC	: 8-Hydroxy-TétraHydroCannabinol
11-OH THC	: Le 11-Hydroxy-tétrahydrocannabinol

Liste des illustrations

Liste des figures

Figure 1. Shennong, fondateur de l'agriculture chinoise et l'auteur de la première version de la Pharmacopée chinoise	4
Figure 2. Classification APG 2016.....	8
Figure 3. La classification APG IV (2016), ou classification phylogénétique	9
Figure 4. Sous espèces de <i>Cannabis sativa</i> , <i>C. sativa sativa</i> , <i>C. sativa indica</i> et <i>C. sativa ruderalis</i>	10
Figure 5. Feuille de <i>Cannabis sativa sativa</i> et <i>indica</i>	11
Figure 6. Feuille de <i>Cannabis sativa ruderalis</i>	11
Figure 7. Les trichomes de <i>Cannabis sativa</i>	14
Figure 8 . Fleurs riches en résine de la souche Beldiya	16
Figure 9. Des feuilles fines de la souche Khardala	17
Figure 10 . Tête dure de la souche Critical	18
Figure 11. Noyau des cannabinoïdes.....	22
Figure 12. Décarboxylation du THCA.	27
Figure 13. Les deux principaux endocannabinoïdes.	30
Figure 14. Principales voies métaboliques du Δ^9 -THC chez l'homme	44
Figure 15. Photo du Sebsi et Kif	53
Figure 16. Extrait liquide de cannabis vendu par une pharmacie américaine au début du 20 ^e siècle	64
Figure 17. Serre du Cannabis	66
Figure 18. Le médicament SATIVEX®	74
Figure 19. MARINOL®	80
Figure 20. Le THC ou dronabinol et son analogue, le nabilone	86
Figure 21. EPIDIOLEX®	92
Figure 22. Echantillons des fruits de 3 souches de <i>Cannabis sativa</i> C1, C2 et C3.....	98
Figure 23. <i>Cannabis sativa var. indica</i> (feuilles de la souche Beldiya, la plus petite)	99
Figure 24. <i>Cannabis sativa var. indica</i> (feuilles de la souche Khardala, la plus grande)	99
Figure 25. Différence de taille entre les trois souches étudiées	100

Figure 26. Echantillons des fruits des 3 souches de <i>Cannabis sativa</i> broyés C1, C2 et C3..	103
Figures 27. Procédure de la détermination du taux de germination.....	105
Figure 28. Extraction de l'huile fixe par Soxhlet.....	106
Figure 29. Hydrodistillateur	108
Figures 30. Manipulation de la recherche des polyphénols dans les souches étudiées (formation d'un précipité noir-vert intense).	110
Figures 31. Manipulation de la recherche des tanins dans les souches étudiées (coloration vers le noir).....	111
Figures 32. Manipulation de la recherche des alcaloïdes dans les souches étudiées (pas de précipité pour les trois souches).	112
Figures 33. Manipulation de la recherche des coumarines dans les souches étudiées.....	113
Figure 34. Manipulation de la recherche des saponosides dans les souches étudiées (formation de la mousse pour les trois souches).	113
Figures 35. Manipulation de la recherche des Stérols et polyterpènes et quinones dans les souches étudiées.	114
Figures 36. Recherche des stérols et polyterpènes (coloration pourpre).....	114
Figures 37. Recherche des quinones (absence de coloration).	115
Figures 38. Manipulation de la recherche des sucres réducteurs dans les souches étudiées (absence du précipité).....	116
Figure 39. L'Huiles fixes extraites des fruits des trois souches de <i>Cannabis sativa indica</i> ..	118

Liste des Tableaux

Tableau I. Compsants chimiques de <i>Cannabis sativa</i>	21
Tableau II. Structure des Cannabinoïdes les plus connus de <i>Cannabis sativa</i>	26
Tableau III. Exemples de terpènes contenus dans <i>Cannabis sativa</i>	28
Tableau IV. Législation du Cannabis en fonction des pays	52
Tableau V. Composition du SATIVEX®	75
Tableau VI. Schéma posologique de SATIVEX®	76
Tableau VII. Composition du MARINOL®	81
Tableau VIII. Posologie Pour les nausées et vomissements	82
Tableau IX. Posologie pour le traitement de l'anorexie induite par le SIDA	83
Tableau X. Interactions médicamenteuses du dronabinol	83
Tableau XI. Effets indésirables fréquents du MARINOL®.	84
Tableau XII. Composition du CESAMET®.....	86
Tableau XIII. Les effets indésirables du CESAMET®	89
Tableau XIV. Interactions médicamenteuses du CESAMET® selon Valeant pharmaceuticals	90
Tableau XV. Composition qualitative d' EPIDIOLEX®	93
Tableau XVI. Informations sur les trois souches des fruits de <i>Cannabis sativa var. indica</i>	98
Tableau XVII. Réactifs utilisés pour la recherche des métabolites secondaires.....	101
Tableau XVIII. Poids frais et poids sec des trois souches étudiées.....	104
Tableau XIX. Calcul de la Teneur en eau des échantillons étudiés.	104
Tableau XX. Données concernant l'extraction de l'huile fixe des souches étudiées.....	107
Tableau XXI. Calcul de Rendement de l'extraction de l'huile fixe.....	107
Tableau XXII. Données concernant l'extraction de l'huile essentielle des souches étudiées.	109
Tableau XXIII. Teneur en eau des fruits de trois souches étudiées de <i>Cannabis sativa indica</i>	117
Tableau XXIV. Taux de germination des fruits de trois souches étudiées de <i>Cannabis sativa indica</i>	117
Tableau XXV. Rendement de l'extraction de l'huile fixe des fruits des souches étudiées de <i>Cannabis sativa var. indica</i>	118
Tableau XXVI. Les résultats du Screening phytochimiques des fruits de trois souches étudiées de <i>Cannabis sativa var. indica</i>	120

Annexes

Annexe I : Loi N 13.21 relative à l'usage légale du Cannabis (en Français)	129
Annexe II : Loi N 13.21 relative à l'usage légale du Cannabis (en Arabe).....	139

Sommaire

I. Introduction.....	1
Etude Bibliographique.....	3
II. Première partie : Etude bibliographique	4
II.1. Généralité sur la plante <i>Cannabis sativa</i>	4
1. Histoire du Cannabis.....	4
1.1. Les débuts : le cannabis ancien	4
1.2. Explorer : le cannabis au 19e siècle	5
1.3. Interdiction : la marijuana au début du 20e siècle.....	6
1.4. La marijuana à la fin du 20e siècle.....	6
1.5. La marijuana au 21e siècle	7
2. La plante <i>Cannabis sativa</i>	8
2.1. La botanique	8
2.1.1. Classification.....	8
2.1.2. La description botanique	13
2.1.3. Caractéristiques des souches cultivées au Maroc	16
2.2. Culture de cannabis au Maroc :.....	19
2.3. Composition chimique	20
2.3.1. Les cannabinoïdes	22
2.3.2. Les terpènes.....	28
3. Le système endocannabinoïdes	29
3.1. Les endocannabinoïdes	29
3.2. Les récepteurs.....	30
3.3. Pharmacodynamie moléculaire	31
4. Action du cannabis sur le système endocannabinoïde	33
4.1. Effets pharmacologiques	33
4.1.1. Une pharmacologie complexe	33
4.1.2. Notion d'agoniste	33
4.1.3. Actions thérapeutiques des principaux principes actifs du cannabis	34

4.1.4. Effets toxicologiques aigus	38
4.1.5. Effets toxicologiques chroniques	39
4.2. Aspect pharmacocinétique :	42
4.2.1. Absorption.....	42
4.2.1.1. Administration par inhalation	42
4.2.1.2. Administration orale.....	43
4.2.2. Distribution.....	43
4.2.3. Métabolisme	44
4.2.4. Elimination	45
5. Les différents modes d'utilisations	46
5.1. L'ingestion	46
5.1.1. Le bhang	46
5.1.2. La tisane	46
5.1.3. La teinture mère	47
5.1.4. Le maajoun.....	47
5.1.5. L'extrait gras (ou beurre de cannabis).....	47
5.1.6. Les brownies	47
5.2. L'inhalation	48
5.2.1. Le joint	48
5.2.2 La pipe.....	48
5.2.3. Le vaporisateur	48
II.2. La législation sur l'utilisation du cannabis	50
1. Situation mondiale	50
2. La législation du cannabis au Maroc	52
2.1. Historique	53
2.2. Nouvelle législation.....	56
2.2.1. Les motifs de législation	56
3.2.2 La nouvelle loi.....	57

2.2.3. Les avantages et impact socioéconomique de la nouvelle loi	61
2.2.4 Défis de la nouvelle législation	63
II.3. Les médicaments issus du <i>Cannabis sativa</i>	64
1. Les formes d'utilisations du cannabis	65
2. Les applications médicales du Cannabis.....	68
2.1. Prévention des nausées et vomissements	68
2.1.1 En chimiothérapies	68
2.1.2. Associés au VIH.....	68
2.2. Traitement de la douleur	69
2.3. Traitement des pathologies neurologiques	69
2.3.1. Sclérose en plaques	69
2.3.2. L'alzheimere.....	70
2.3.3. Maladie de Parkinson	70
2.3.4. Epilepsie	70
2.4. Traitement de l'anorexie	70
2.5. Traitement du glaucome.....	71
2.6. Traitement de l'asthme allergique.....	71
2.7. Traitement des syndromes inflammatoires	71
2.8. Traitement des pathologies cardiovasculaires.....	73
2.9. Traitement en cancérologie	73
3. Les médicaments existants issus du Cannabis	73
3.1. SATIVEX ®.....	74
3.2. MARINOL®	80
3.3. CESAMET®	86
3.4. EPIDIOLEX®	92
Partie pratique	96
III. Partie deux : Travail pratique « contribution à l'étude phytochimique des fruits de trois souches du Cannabis au Maroc »	97
I. Introduction.....	97

II. Matériels et méthodes	97
II.1. Matériels.....	97
II.1.1. Sites de récolte et matériel végétal	97
II.1.2. Identification.....	99
II.1.3. réactifs	101
II.2. Méthodes	103
II.2.1.Préparation des échantillons	103
II.2.2. Détermination de la teneur en eau	104
II.2.3. Détermination du taux de germination	105
II.2.4. L'extraction de l'Huile fixe	106
II.2.5. L'extraction de l'Huile essentielle.....	108
II.2.6. Le Screening Phytochimique.....	110
III. Résultats	117
III.1.Teneur en eau	117
III.2.Taux de germination	117
III.3. Les huiles fixes	118
III.4. L'huile essentielle	119
III.5. Screening phytochimique.....	120
IV. Discussion	121
V. Conclusion de la partie pratique	121
IV. Conclusion générale	122
V. Résumés.....	125
VI. Annexes	129
VII. Références Bibliographiques et webographies	181

I. Introduction

L'Homme savait depuis l'antiquité que les plantes pouvaient être utilisées à son service. Il peut être les utilisées comme aliment ou comme médicaments contre les maladies. Les plantes peuvent être utilisées sur tous les systèmes du corps humain, en particulier sur le système nerveux, parmi ces plantes, il y a du cannabis. Est une plante médicinale à effet psychotrope de la division des Angiosperms de la famille Cannabaceae. Il existe trois genres connus de la plante, le chanvre cultivé, le chanvre *indica* et le chanvre *ruderalis*. Le chanvre cultivé (ou *Cannabis sativa* L.) est une espèce indigène originaire d'Asie centrale et du sous-continent indien, poussant de nos jours dans presque tous les sols.

Les humains consomment du cannabis depuis la préhistoire, bien que le XXe siècle ait vu une augmentation de son utilisation à des fins récréatives, religieuses ou spirituelles et médicinales.

Le Hachich est le produit le plus utilisé de la plante, et il provient de la résine extraite de la fleur de cannabis femelle. Le principal principe actif du cannabis est le composé organique 9 tétrahydrocannabinol (delta-9-en : tétrahydrocannabinol), appelé THC, dont les plantes synthétisent une partie en faisant réagir certaines substances avec l'olivétol jusqu'à ce que la plante produise du THC.

La Hachich est l'une des parties qui a des effets hallucinogènes, à l'exclusion des hallucinations visuelles qui se produisent à fortes doses. Fumer de la marijuana est le moyen le plus répandu et le plus rapide d'affecter le système nerveux central en raison du passage rapide des substances actives des poumons dans la circulation sanguine. De là, aux différentes parties du cerveau qui font que l'on se sent détendu, somnolent, revigoré, rafraîchi et amusant. La capacité à ressentir la concentration et l'attention, ainsi que la mémoire directe et à court terme, est gravement altérée et la personne souffre de déséquilibres sensoriels et moteurs, d'une accélération du rythme cardiaque, d'un pouls rapide, d'une pression artérielle basse et d'une sécheresse de la bouche et de la gorge.

Étant donné que les problèmes de santé découlaient de l'utilisation du Hachich, au début du XXe siècle, lorsque la possession, l'utilisation ou la vente de produits à base du Hachich étaient interdites par la loi dans la plupart des régions du monde, la marijuana est devenue la

drogue la plus consommée illégalement au monde, et depuis lors, certains pays ont renforcé l'application des interdictions de la marijuana, D'autres ont abaissé la priorité de l'application.

Depuis les années 2000, le Canada et plusieurs autres pays ont commencé à différencier l'usage médical de la marijuana de la simple possession. Il en va de même pour seize États des États-Unis. Cet état de fait vient d'être confirmé au niveau fédéral. [2]

La culture, la possession pour usage privé et la distribution sont souvent réglementées. Cependant, les lois varient d'un pays à l'autre. En décembre 2013, l'Uruguay est devenu le premier pays au monde à légaliser l'usage récréatif, la production et la vente de cannabis. Le 17 octobre 2018, le Canada a fait de même. [2]

En 2021, suite aux nouvelles recommandations de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), notamment les recommandations de retirer cette plante du Tableau IV pour les substances à fort potentiel d'abus et sans valeur thérapeutique significative, et l'adoption de celle-ci en décembre 2020 par la Commission des stupéfiants des Etats unis (l'ONU) qui s'est déroulée à Vienne dont le Maroc est membre, le Maroc a approuvé une loi sur l'usage légal du cannabis par le Parlement et l'a publié dans le bulletin officiel le 22 Juillet 2021, le texte vise à réglementer l'usage de cette plante aux vertus médicales et thérapeutiques. [44]

La valeur médicale et thérapeutique du Cannabis a poussé certains pays pour adopter des lois réglementant les activités liées à cette plante, même parfois son usage 'récréatif'. Il s'agit notamment les Pays-Bas, l'Espagne, la Suisse, le Canada, la Suède, certains États américains et même du Chili, etc.

Le but de ce travail est de maitre au point la nouvelle loi relative à la légalisation de l'usage du cannabis à des fins médicales, de rappeler les médicaments issus du cannabis puis un travail pratique sur la recherche des métabolites secondaires dans les fruits des trois souches de *Cannabis sativa* récoltées de deux régions du nord du Maroc.

Pour réaliser cette thèse, on commence par une première partie bibliographique sur les généralités de la plante *Cannabis sativa*, sur la nouvelle législation et sur les applications médicales et les médicaments issus du cannabis.

Et une deuxième partie pratique sur la recherche des métabolites secondaires dans les fruits de *Cannabis sativa* par scréning phytochimique.

*Etude
Bibliographique*

II. Première partie : Etude bibliographique

II.1. Généralité sur la plante *Cannabis sativa*

1. Histoire du Cannabis

1.1. Les débuts : le cannabis ancien

Dans les temps anciens, de nombreux scientifiques et de nombreux documents du monde entier mentionnaient la valeur médicinale du cannabis. Historiquement, l'Asie centrale et l'Asie du Sud étaient considérées comme les lieux originaux du Cannabis. Ces lieux ont joué un rôle important dans la connaissance et la diffusion du Cannabis dans le monde entier. En fait, l'utilisation médicale du Cannabis semble figurer dans la plus ancienne pharmacopée chinoise (2637 av. J.-C.), écrite par Shennong (connu comme le fondateur de l'agriculture chinoise). A l'époque, la plante était utilisée dans le traitement de la fatigue, les rhumatismes et le paludisme. Il s'utilise en mastication, en infusion ou en fumage. [1] [2]



Figure 1. Shennong, fondateur de l'agriculture chinoise et l'auteur de la première version de la Pharmacopée chinoise [2]

Pendant la même durée, l'Inde consommait du cannabis, d'où le nom de chanvre indien. En fait, cette marijuana est appelée plante aux vertus sacrées dans les textes religieux. Les bouddhistes et les hindous utilisent ses fleurs et sa résine pendant la méditation. Le cannabis est également mentionné dans l'un des plus anciens articles médicaux d'Égypte, Papyrus d'Ebers (1550 av. J.-C.). Plus tard, les femmes de l'Égypte ancienne l'ont utilisé pour traiter la douleur et améliorer l'humeur. De même, les bienfaits du cannabis étaient reconnus dans la Grèce antique à cette époque. [1] [2]

1.2. Explorer : le cannabis au 19e siècle

Pendant la conquête de l'Inde, beaucoup des explorateurs se sont intéressés aux valeurs thérapeutiques du Cannabis et l'ont ramené en Europe.

Au Royaume-Uni vers 1840, le médecin irlandais Dr. William Brooke O'Shaughnessy a découvert l'utilisation de la marijuana grâce aux méthodes et coutumes indiennes. Puis, il a étudié le bhang (référant à l'origine aux produits comestibles du cannabis, généralement liquides, mais aussi solides, consommés au moins 1 000 ans avant l'ère actuelle en Inde et au Népal), la ganja (la ganja est un autre nom du cannabis, composé de feuilles de cannabis (c'est une drogue douce) ou charas (le nom d'un cannabis fabriqué à la main dans le sous-continent indien et en Jamaïque). De ce fait, ils ont suscité un grand intérêt pour le cannabis utilisé comme teinture. Grâce à cette vision positive, le cannabis connaîtra un succès médical. Il est utilisé dans un grand nombre d'applications : Traiter la douleur, l'inflammation, les vomissements, les convulsions, les spasmes, le tétanos, la rage, l'épilepsie, la toux, l'asthme, la migraine, la perte d'appétit, les intoxications (alcool et héroïne); aide à l'accouchement; etc. [2].

C'est dans la même période que les botanistes, comme C. Linnaeus (inventeur du système actuel de dénomination des plantes), s'intéress à *Cannabis sativa*. Créez ensuite des noms de cannabis basés sur différents types de classification du cannabis. Par exemple, *Cannabis sativa* fait référence à une plante dérivée d'Europe, et *Cannabis indica* fait référence à une plante dérivée d'Inde [2].

Cette plante s'utilise sous forme de teinture alcoolique, obtenue par macération de la plante dans l'alcool. Ces préparations, qui sont principalement utilisées pour soulager la douleur, sont difficiles à utiliser. En fait, les plantes de cannabis ont des concentrations différentes de Principes actifs (PA) selon leur source. Les effets des teintures sont difficiles à prévoir et à normaliser. Selon la concentration en PA obtenue, les teintures peuvent être inefficaces, efficaces ou provoquer des effets indésirables importants. Par conséquent, l'utilisation orale est considérée comme peu fiable. Dans le traitement de la douleur, le cannabis sera progressivement remplacé par l'aspirine. De même, le cannabis est insoluble dans l'eau et ne peut pas être injecté. [2]

1.3. Interdiction : la marijuana au début du 20e siècle

Au début du 20e siècle, l'ère des artistes expérimentant le cannabis dans les clubs de cannabis était ont pris fin. Aux États-Unis, lorsque le racisme faisait rage dans la société, la marijuana était associée aux musiciens noirs et aux travailleurs mexicains. La marijuana (le nom mexicain du Cannabis) a ensuite été pointée du doigt. Il y a de plus en plus d'inquiétudes dans le monde concernant sa fonction mentale et les dangers de son utilisation. Ainsi commença la « guerre » contre les drogues (morphine, cocaïne et marijuana) [4]. Aux États-Unis, la fiction sur la marijuana est créée par le Federal Bureau of Narcotics, où la marijuana est associée à la luxure, au crime, à la folie, au suicide et à la dépravation [3].

Dans les années 1930, diverses mesures sont prises. En 1932, le cannabis a été supprimé de la "British Pharmacopoeia". En 1937, le Cannabis Tax Act a restreint le marché américain du cannabis en prohibant toute production, possession ou vente de cannabis. Toujours dans la même période (1950), le cannabis a été retiré de la pharmacopée française. IL n'est plus considéré comme un médicament, il ne peut donc plus être prescrit. Après, en 1961, la marijuana, ainsi que l'opium et la coca, ont été répertoriées comme stupéfiants dangereux par les Nations Unies (ONU). Par conséquent, il est interdit partout dans le monde, la recherche scientifique est entravée, voire interdite dans certains pays [2].

1.4. La marijuana à la fin du 20e siècle

A la fin du 20e siècle, lorsque les propriétés curatives du Cannabis ont commencé à être oubliées, La recherche progresse à nouveau. D'une part, il s'agit de découvertes accidentelles redécouvertes du fait de l'usage récréatif de la marijuana par les patients, et d'autre part, il s'agit de découvertes liées à des recherches scientifiques menées dans certains pays. Quant à la redécouverte accidentelle, on peut citer le cas de James Burton, un vétéran de la guerre du Vietnam, qui souffrait d'un glaucome héréditaire. Grâce à la marijuana qu'il a utilisée pour oublier la violence de la guerre, il a pu garder la vue. De même, le professeur Lester Grinspoon de l'Université Harvard a observé l'effet stimulant de la marijuana sur l'appétit de son fils, et son fils souffrait de nausées sévères dues à la chimiothérapie. Dans un monde fermé au cannabis, cette mise en évidence de certains effets du cannabis commence à stimuler la recherche scientifique. (2) A Jérusalem, le professeur Raphaël Mechoulam utilise des

échantillons saisis par la police pour étudier la marijuana. L'objectif est de comprendre ses composants actifs et de comprendre son mode d'action. il a découvert en 1964 le principal composant du cannabis qui provoque les effets psychoactifs: le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC). Il isole également le composant non psychoactif cannabidiol (CBD). [3] [2].

Dans les années 1990, les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 et les endocannabinoïdes, en particulier les analogues endogènes du THC *l'anandamide* (ananda signifiant félicité et amide et amide, se réfèrent à la structure chimique) ont ensuite été découverts. Par conséquent, le système endocannabinoïde est clarifié. La recherche sur ses effets sur notre corps montre que parce que les récepteurs sont répartis dans de nombreux organes (cerveau, amygdales, utérus...) et de nombreux systèmes (contrôle émotionnel, régulation du sommeil, régulation de la douleur, contrôle des mouvements...) [4] [1] [2].

1.5. La marijuana au 21e siècle

Le reste de cette thèse développera le cannabis du 21ème siècle. Face aux progrès de la recherche et aux preuves croissantes de traitement, de nombreux pays s'éloignent de la suppression du cannabis mise en œuvre au 20e siècle. Par exemple, nous pouvons citer le Pays-Bas, le Canada, l'Uruguay et les États-Unis. Dans ces pays, le statut du cannabis a évolué entre légalisation totale, dépénalisation et même traitement autorisé. La France est encore aujourd'hui l'un des pays les plus stricts. Cependant, face aux avancées des connaissances scientifiques et à l'avènement des médicaments à base de cannabis, le pays devra passer à l'action. En se débarrassant de la répression, la marijuana doit faire ses preuves. En fait, son utilisation aujourd'hui est largement basée sur l'expérience du patient. Il y a un manque d'études cliniques qui définissent avec précision les indications, les dosages et les méthodes d'administration efficaces.

En conclusion, comme l'écrit le Pr Mechoulam : « Nous sommes au cœur d'une mini-révolution thérapeutique, qui nous apportera de nouveaux médicaments dans de nombreux domaines dans les prochaines décennies » [4].

2. La plante *Cannabis sativa*

2.1. La botanique

2.1.1. Classification

❖ *Classification phylogénétique (APG) IV*

Les plantes de cannabis appartiennent au genre *Cannabis*. Les plantes de cannabis peuvent être classées sous APG IV (à partir de 2016) comme suit : [5]

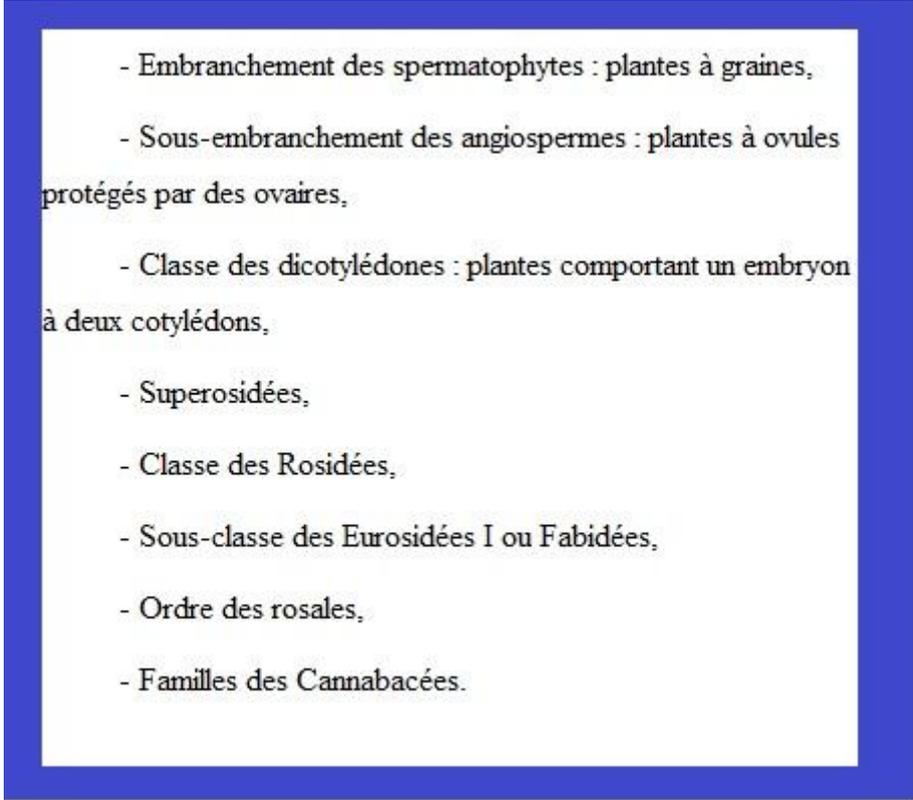
- 
- Embranchement des spermatophytes : plantes à graines,
 - Sous-embranchement des angiospermes : plantes à ovules protégés par des ovaires,
 - Classe des dicotylédones : plantes comportant un embryon à deux cotylédons,
 - Superosidées,
 - Classe des Rosidées,
 - Sous-classe des Eurosidiées I ou Fabidées,
 - Ordre des rosales,
 - Familles des Cannabacées.

Figure 2. Classification APG 2016

La famille des Cannabacées comporte deux genres : le genre *Humulus* et le genre *Cannabis*. [2] [6].

La taxonomie du cannabis est étudiée depuis de nombreuses années et il existe différentes opinions à son sujet. Difficulté à naviguer entre la taxonomie végétale, la taxonomie vernaculaire, la taxonomie chimique et plus récemment la taxonomie génétique [2].

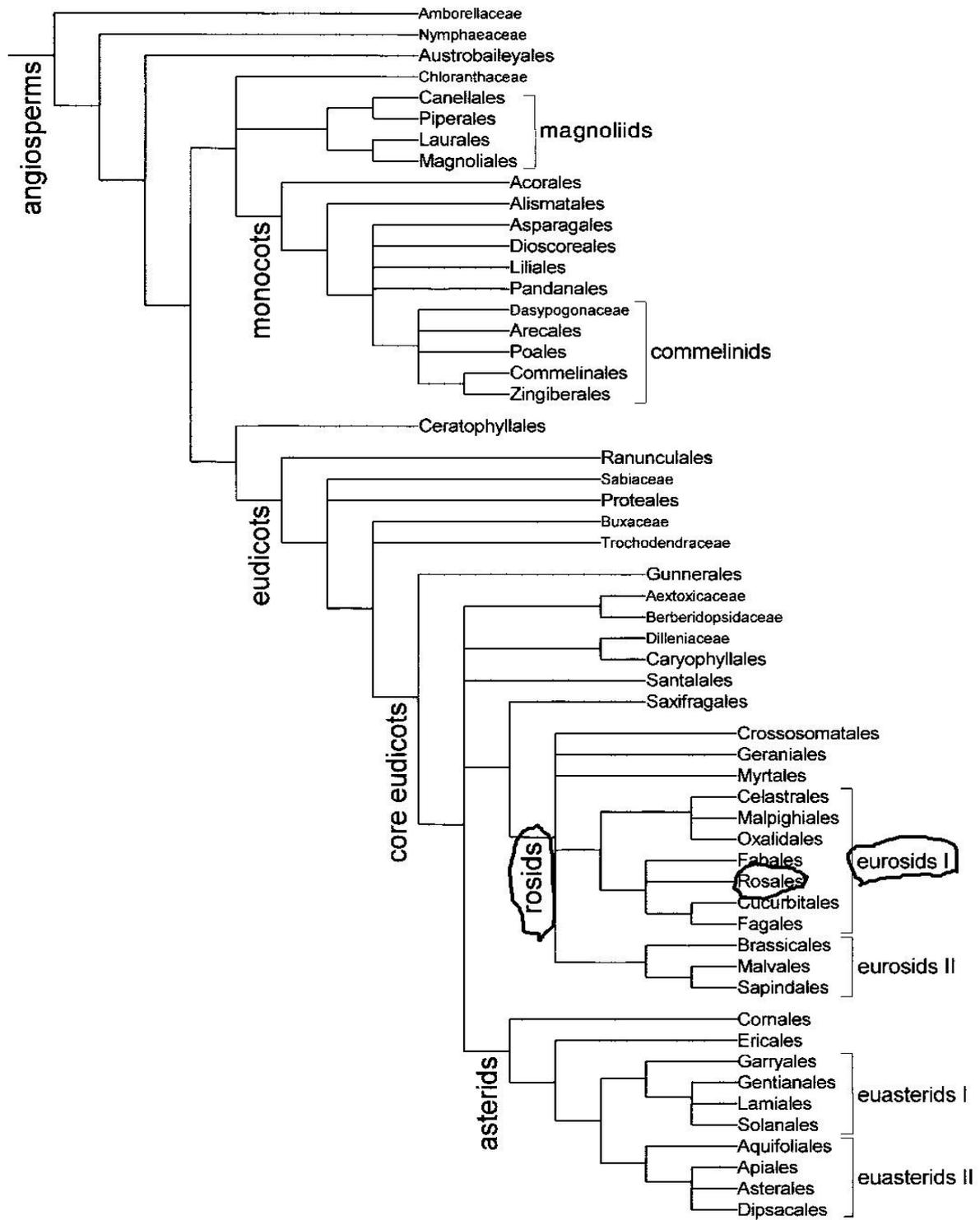


Figure 3. La classification APG IV (2016), ou classification phylogénétique [7].

❖ *L'espèce Cannabis sativa L*

En 1737, selon Carl Linné, il n'y avait qu'une seule variété de Cannabis. Cependant, Linné ne connaissait le chanvre que pour ces fibres à l'époque, ce qui était courant en Europe. Au fil des ans, le chanvre d'Inde est apparu, ainsi que celui de la Russie. Ces trois types de Cannabis ont conduit à deux classifications : la classification monotypique (le Cannabis est divisé en 3 sous-espèces ou variétés correspondant à une seule espèce) et la classification polytype (le cannabis est peut être divisé en trois espèces). [2].

Selon la classification monotypique, l'espèce *Cannabis sativa* comporte trois sous-espèces (3 variétés), (Figure 3, Figure 4, Figure 5) :

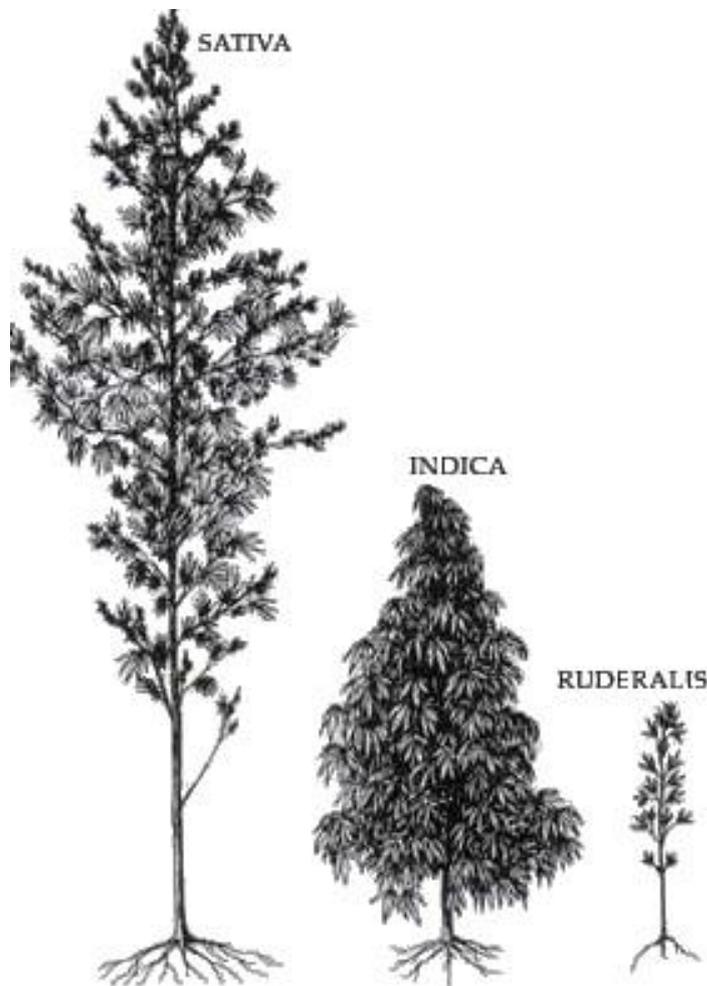


Figure 4. Sous espèces de *Cannabis sativa*, *C. sativa sativa*, *C. sativa indica* et *C. sativa ruderalis* [8].



Figure 5. Feuille de *Cannabis sativa sativa* et *indica* [8].



Figure 6. Feuille de *Cannabis sativa ruderalis* [8].

- *Cannabis sativa sativa* ou *Chanvre cultivé* : C'est la plante la plus haute des 3 sous-espèces, jusqu'à 6 m, avec des branches espacées et de longues feuilles fines. Tige souples et creuses. Son origine est l'Asie mais les avis divergent sur sa provenance exacte : plaine de l'Asie centrale ou bassin du Fleuve jaune en Chine ou encore contreforts indiens de l'Himalaya. Les conquêtes et les migrations humaines de l'Est vers l'Ouest l'ont ensuite répandu sur tous les continents. Le chanvre est en effet une plante rudérale qui accompagne l'Homme et colonise facilement les habitats anthropisés. [7]

Cette variété produit des fibres et de la résine. Elle peut à la fois avoir des propriétés psychotropes et des applications industrielles. Sa résine peut contenir des taux élevés en THC. La production ou non de belles fibres est conditionnée par les conditions environnementales et culturelles ainsi que par la génétique (races, cultivars). Aujourd'hui, des cultivars pauvres en THC destinés à la production de fibres, de cellulose, le biocarburant ou de tout autre matière à usage industriel, ont été mis au point par sélection génétique. [7]

- *Cannabis sativa indica* ou *Chanvre indien* : est synonyme de *Cannabis indica* Lam. Cette variété est originaire de l'Himalaya indienne. Est une plante plus petite, une hauteur variant de 1,5 à 2 m, avec une structure densément ramifiée (en forme d'arbuste) et des feuilles plus larges. Sa floraison est plus précoce que la variété précédente. Elle est réputée essentiellement pour ses propriétés psychotropes mais peut donner des fibres acceptables. La plante peut produire, Selon les conditions climatiques, plus ou moins de THC. Selon certains avis d'usagers, la *var.indica* aurait, de plus des propriétés narcotiques mais provoquerait moins de maux de tête que la *var. sativa*. [7]

- *Cannabis sativa spontanea* ou *Cannabis sativa ruderalis* (*Chanvre sauvage*) : se caractérise par une très faible hauteur : 0,3 – 1m de floraison précoce. Est une plante qui a une capacité d'autofloraison. C'est aussi la plus petite plante de cette espèce. Il vient de l'Europe de l'Est à la Chine en passant par la Russie, la Sibérie et la Mongolie. Elle ne développe que de très faibles effets psychotropes. [2]

- *Cannabis sativa kafiristanika* ou *Chanvre Afghane* : (la quatrième variété selon la pharmacopée traditionnelle marocaine). Ce chanvre Afghane est essentiellement cultivé dans les montagnes du Pakistan et de l'Afghanistan. Il ne dépasse jamais 1,5m, résultat de son adaptation à l'altitude. Il possède des teneurs élevées en THC et est totalement impropre, en raison de sa petite taille, à la production de fibres. [7]

2.1.2. La description botanique

Le Cannabis est une plante herbacée annuelle, le nom latin est *Cannabis sativa* Linnaeus. A tige cannelée, à maturité, il mesure 1 à 4 mètres de haut et dégage une forte odeur caractéristique. Cette plante est en effet dioïque et longtemps le caractère femelle a été attribué au plan mâle, et c'est Linné qui corrigera cette erreur [5]. Ses feuilles inférieures sont opposées, avec des pétioles, en forme de palmier, avec 5-7 lobes dentés lancéolés et acuminés, et alors qu'au sommet elles sont souvent alternes et 1-3 segments. Les fleurs sont vertes, dioïques, en panicule pour les mâles, et sont réduites à 5 sépales verdâtres libres et 5 étamines pendante avec un fil court et une anthère terminale. Les femelles sont serrées en cyme compactes mêlées de bractées foliacées, tandis que le calice enveloppe l'ovaire bicarpellé, mais l'un des carpelles est excréte, ne laissant qu'un seul ovule. [2] [5]

La pollinisation est effectuée par le vent. Le fruit, communément appelé "graine de chanvre", est un akène ovale gris lisse, de 2,5 à 3,5 mm de long et de 2,5 à 3 mm de diamètre. Ce fruit est préservé de la fleur dont il est issu. Il contient un embryon avec deux cotylédons. Les plantes mâles meurent après la floraison. [2] [5]

Les feuilles de cannabis ont des poils à la surface, également appelés trichomes ou « pousses de plantes », qui produisent les cannabinoïdes. Lorsque la tête des trichomes est exposée aux UV, la combinaison de limonène (une substance assez courante dans le règne végétal) et d'acide olivétolique formera de l'acide cannabidiolique. Ils fournissent la protection supplémentaire que l'épiderme a fournie à travers les cellules de revêtement et les cellules stomatiques qui recouvrent les organes aériens. Ainsi, cette structure cutanée a pour effet de prévenir « le dessèchement et les agressions extérieures, et en même temps de réguler les échanges gazeux avec l'atmosphère ». [5]

Ces poils se trouvent principalement sur les fleurs femelles et en petite quantité sur les feuilles, ce qui fournira différents niveaux de cannabinoïdes dans différentes parties de la plante. Par conséquent, les fleurs femelles ont la teneur en cannabinoïdes la plus élevée [5].



Figure 7. Les trichomes de *Cannabis sativa* [9].

Cannabis sativa sativa : Ses Akènes sont grands et rond avec des feuilles fines

Cannabis sativa indica : ses Akènes sont petits et comprimés latéralement de couleur claire (il diffère entre les souches par taille),

La variété rencontrée aujourd'hui dans les montagnes du Nord du Maroc (provinces d'Alhoucima, de Tétouan, de Chefchaouen, de Taounate, de Larache), est *Cannabis sativa var.indica*, cultivées exclusivement pour la production de résine et de produits stupéfiants [7]. Avec l'usage récréatif du cannabis, un grand nombre de croisements entre sous-espèces, comme pour modifier le temps de croissance, la concentration de molécules psychoactives ou encore les parfums qui s'en dégagent, ont produit de nombreux cultivars (ou souches). Ces cultivars ont également produit des classifications dites vernaculaires aux noms plus évocateurs, comme Khardala, Mexico, Pakistan ou Critical. La « Beldia », le cannabis «

terroir » qui a fait la réputation du Maroc auprès des consommateurs de cette drogue, disparaît progressivement des champs de la partie nord du royaume et est remplacé par des plantes hybrides importées de l'étranger au nom de la production (rendement). [10]

Dans les montagnes de Ketama (nord), considérée comme "la Mecque" du kif - nom local donné au cannabis -, la "Critical" fait un tabac. Cependant, des études ont montré que cette variété produite en laboratoire est plus nocive que les « variétés traditionnelles », à un prix inférieur et consomme plus d'eau. [10]

"Critical" est la dernière plante importée et la plante la plus populaire, juste derrière "Pakistana", "Khardala" et avant "Beldiya" [10]. Selon l'anthropologue marocain Khalid Mouna, tout cela « vient de laboratoires d'Europe ou d'Amérique du Nord (...). Le Critical a été inventé aux Pays-Bas ». [10]

2.1.3. Caractéristiques des souches cultivées au Maroc

Selon les dits des agriculteurs :

- Beldiya :

- Tête se voit de loin
- Moins exigeante en eau
- Préparer la terre en mi-février et semer en Mars
- Odeur forte de miel
- Arome : notes menthe
- 800 ans



Figure 8 . Fleurs riches en résine de la souche Beldiya [11].

• Souche Khardala :

- Feuilles fines
- Hauteur varie en fonction de l'irrigation
- Gout de la résine prononcé (Khardal=moutarde)
- Dense et trapue
- Tête ne se voit pas du loin
- Plus exigeante en eau
- Plus d'entretien (sol riche)
- Semer le mois Avril et Mai
- THC plus élevé



© Pierre-Arnaud Chouvy

Figure 9. Des feuilles fines de la souche Khardala [12].

• Souche Critical :

- Feuilles étroites et belle couleur verte
- Plante fine
- Hauteur jusqu'à 2,5 en extérieur
- Structure ouverte : qui facilitera la pénétration de la lumière jusqu'à la dernière branche
- Une incroyable production de têtes, avec des exemplaires volumineux et durs comme la pierre (se recouvrir d'une importante couche de résine)



Figure 10 . Tête dure de la souche Critical [13].

2.2. Culture de cannabis au Maroc :

Le cannabis est capable de pousser dans la grande majorité des climats dont il est originaire, et il s'est propagé à travers les continents au gré des migrations et des conquêtes. La plante préfère les sols calcaires et azotés avec un pH neutre ou légèrement acide [14]. Selon le climat et les conditions de croissance (en plein air ou en serre), les niveaux de THC peuvent varier considérablement. Dans les régions tempérées, les plantes multiplient la fibre et réduisent sa teneur en résine. Dans les régions chaudes, il sécrète plus de résine, ce qui endommage les fibres, leur permettant de résister au dessèchement. Dans les climats tempérés, la teneur en résine ne dépasse pas 2 à 3 %, alors que dans les régions chaudes, elle peut atteindre 20 voire 30 % [14].

La plus grande partie du cannabis cultivé aujourd'hui dans le Maroc provient de croisements effectués à partir de variété *indica* : ces cultivars peuvent être produits en intérieur comme en extérieur, mais la culture en extérieur qui est la plus utilisée.

Les plantations de faisaient traditionnellement sur des sols forestiers, riches en humus, et autour de points d'eau, cette culture exigeant des substrats riches et si possible, un minimum d'irrigation, afin de pouvoir obtenir de meilleures rendement, Depuis une vingtaine d'années, l'usage intensif d'engrais azotés, le développement de l'irrigation par conduite amenant l'eau loin de son point de captage et l'introduction par les trafiquants de nouveaux cultivars provenant d'hybridation ont entraîné une dissémination plus importante des exploitations, la présence d'humus et d'eau proximale n'étant plus un facteur limitant de la plantation. [7]

Contrairement à la culture de la souche Beldiya, facile à l'intérieur et à l'extérieur car elle peut résister à la sécheresse, à la chaleur et prospérer dans un sol pauvre [11], La culture de variétés hybrides nécessite des ressources naturelles encore plus importantes.

Mais la pression actuelle sur les ressources naturelles n'est pas tant de préempter de nouvelles terres puisque la superficie de chanvre a diminué, mais la surexploitation d'une eau déjà très rare et l'utilisation de bonnes terres encore fertiles pour des variétés hybrides à rendements plus élevés au dépend de la variété locale. [15] Aujourd'hui, le patrimoine biologique du cannabis du Rif est en péril. Avec Beldiya, les agriculteurs peuvent choisir

entre cultures pluviales ou irriguées, mais les hybrides doivent être arrosés sous peine de perte. Cette irrigation oblige les agriculteurs à puiser l'eau dans les profondeurs de la nappe phréatique (30 à 100 mètres), et ces puits sont également très coûteux à forer. [15] Alors, comme le disait un agriculteur : « si vous arrêtez d'arroser le Khardala, il va mourir ; et le Beldiya peut résister sans irrigation, même si vous ne lui donnez pas d'eau pendant 15 jours (...). Ces pratiques épuisent la nappe phréatique, et le producteur s'en rend compte : "En deux heures, la pompe épuisera l'eau du puits". [15]

Contrairement aux variétés traditionnelles, les hybrides sont également très voraces en matière d'engrais et de pesticides. Certains producteurs voient ces produits chimiques comme une opportunité d'augmenter les rendements et ne voient aucun danger à moyen ou long terme. Peu conscients des dangers de ces usages néfastes ou de ces mauvaises pratiques agricoles, les riverains sont obsédés par les opportunités économiques qu'offrent les hybrides à court terme. [15]

Donc, le développement des hybrides marocains dépasse les simples aspects économiques, il présente également des risques écologiques, sanitaires ou socioculturels.

2.3. Composition chimique

La plante contient plus de 450 composants, dont environ 60 cannabinoïdes. Il existe également des huiles essentielles contenant des terpénoïdes (myrcène, limonène, p-cymène, pinène, alpha terpinéol, bornéol, eugénol, etc.), il y a aussi des flavonoïdes, des sucres, des acides gras (les plus abondants sont l'acide linoléique, les acides oléique et palmitique), des minéraux, cellulose, composés azotés (amines, ammonium, alcaloïdes dérivés de la spermidine, etc.). [16]

L'odeur des plantes est due à la présence d'huiles essentielles riches en divers terpènes, dont l'un est particulièrement intéressant : l'époxyde de caryophyllène. Les composants les plus intéressants de la plante sont les cannabinoïdes. Ils sont liquides, instables, huileux, visqueux, insolubles dans l'eau, mais solubles dans les alcools et les lipides. [16]

Face à tant de molécules, nous avons appris que le cannabis est une plante très complexe avec de nombreux effets pharmacologiques et applications médicales [2].

Tableau I. Compsants chimiques de *Cannabis sativa*.

Classe chimique	Nombre de composés
Terpènes	140
Cannabinoïdes	86
Hydrocarbones	50
Sucres et molécules apparentées	34
Composés nitrogènes	27
Phénols non-cannabinoïdes	25
Acides gras	23
Flavonoïdes	23
Acides simples	20
Cétones simples	13
Esters simples et lactones	13
Aldéhydes simples	12
Protéines, enzymes et glycoprotéines	11
Stéroïdes	111
Éléments	9
Alcools simples	7
Vitamines	3
Pigments	2

2.3.1. Les cannabinoïdes

Dans le cannabis, une centaine de cannabinoïdes ont été identifiés. On les trouve principalement dans les résines sécrétées par les trichomes femelles. Ces molécules sont responsables de la plupart des effets thérapeutiques du cannabis. Pour simplifier, seules les structures des cannabinoïdes les plus abondants ont été développées.

❖ *Structure des cannabinoïdes*

Les cannabinoïdes ont une structure chimique commune. La plupart des cannabinoïdes ont un noyau de résorcinol auquel différents groupes se fixent pour former des structures lipidiques. Par conséquent, les cannabinoïdes peuvent être classés selon ces groupes (R1, R2 et R3 sur la figure 10). [2]

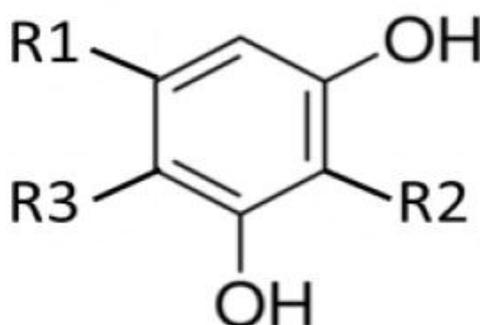


Figure 11. Noyau des cannabinoïdes.

Tout d'abord, le groupement R1 correspond à la chaîne latérale carbonée. Il peut être de nature alkyle ou aralkyle. Les cannabinoïdes avec des groupes aralkyle ne se trouvent pas dans le cannabis. Les groupes alkyles peuvent être constitués de 1 à 5 carbones.

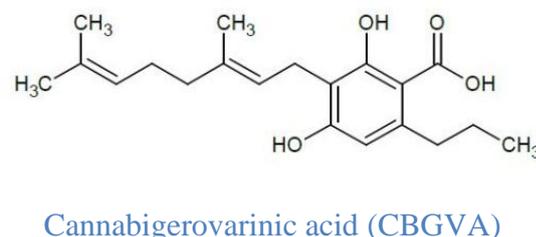
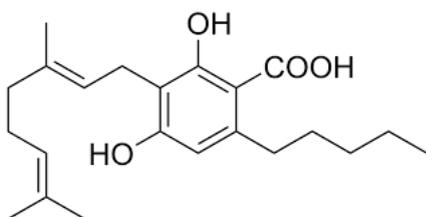
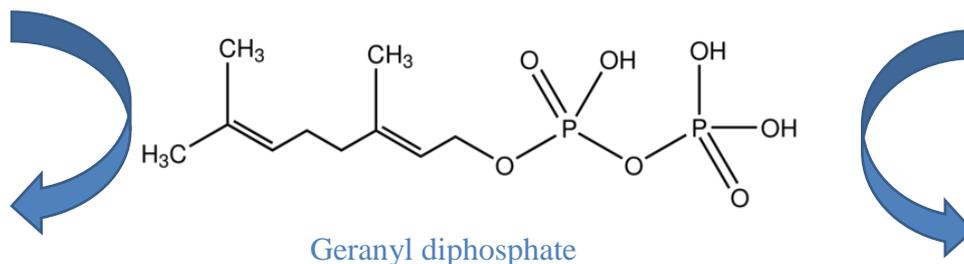
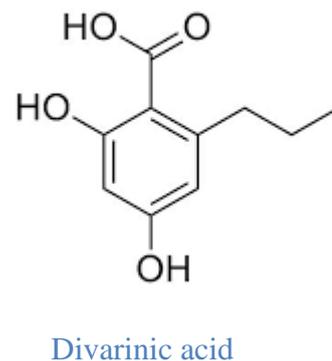
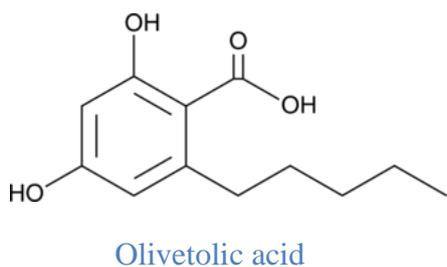
Les groupements contenant 1, 2 et 4 carbones sont présents à de très faibles concentrations dans le cannabis. Les groupements à 3 carbones (propyle) et à 5 carbones (pentyle) sont formés à partir de l'acide divarérique et de l'acide olivetolique, respectivement, dans la plante. Les cannabinoïdes à chaîne pentyl sont les plus abondants [2] [16].

Le groupement R2 correspond à un résidu isoprényle. Ce groupement peut être de différentes natures, conduisant à une distinction entre différents types de cannabinoïdes. Par exemple, ce groupement peut se cycliser ou former des liaisons avec le noyau résorcinol ou les groupements phénol du résorcinol [16] [2].

Le groupement R3 est une fonction acide, elle permet de différencier les cannabinoïdes sous la forme neutre et les cannabinoïdes sous la forme acide (aussi appelés précannabinoïdes) [4] [16].

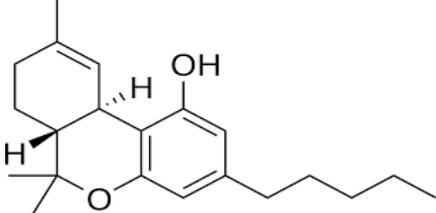
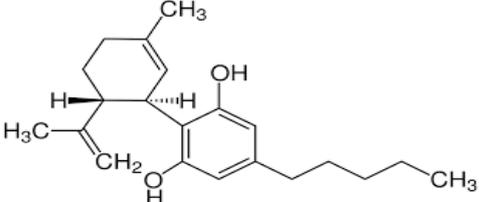
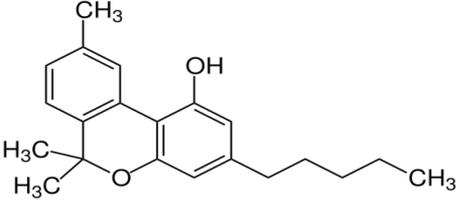
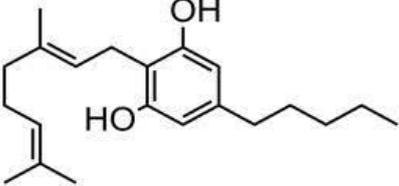
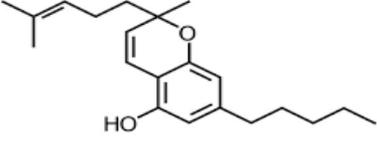
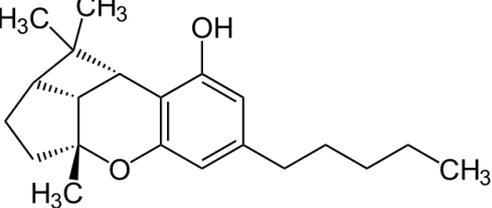
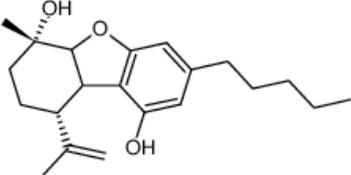
❖ *Biosynthèse des cannabinoïdes*

La biosynthèse des cannabinoïdes commence à partir de l'acide olivetolique et l'acide divarinique. Une alkylation de ces 2 acides avec le diphosphate de géranyle, par des enzymes (prenyltransferase), conduit à la formation de l'acide cannabigérolique (CBGA) et l'acide cannabigerovarinique (CBGVA), respectivement. À nouveau, ces deux acides vont réagir avec différentes enzymes (oxydocyclases) pour former de nombreux types de cannabinoïdes (schéma suivant) [4] [16].



Les cannabinoïdes du CBGA sont les plus abondants dans cette plante (schéma suivant). En raison de l'action de diverses cannabinoïdes synthases (cyclases oxydatives), le CBGA générera de l'acide delta-9-tétrahydrocannabinolique (THCA), de l'acide cannabidiolique (CBDA) et de l'acide cannabidiolique (CBCA). Ces composés subiront ensuite une décarboxylation et d'autres types de réactions pour former les cannabinoïdes les plus connus comme le THC, le CBD ou le CBN, mais aussi le cannabigerol (CBG), le cannabicyclol (CBL), cannabielsoin (CBE), etc. (Tableau II) [4] [16].

Tableau II. Structure des Cannabinoïdes les plus connus de *Cannabis sativa*

Cannabinoïdes	Structure
D9-THC (Tetrahydrocannabinol)	
CBD (Cannabidiol)	
CBN (Cannabinol)	
CBG (Cannabigerol)	
CBC (Cannabichromene)	
CBL (Cannabicyclol)	
CBE (Cannabielsoin)	

❖ Décarboxylation des précannabinoïdes

La plante *Cannabis sativa* fraîche ne contient pas de formes neutres de cannabinoïdes. En effet, elle contient des cannabinoïdes sous forme acide avant l'étape de décarboxylation. Sous cette forme, les cannabinoïdes n'ont aucun effet psychoactif. Par exemple, le THCA est décarboxylé de sorte qu'il perd sa fonction acide et devient du THC. Les acides cannabinoïdes sont décarboxylés par la chaleur, les rayons ultraviolets (UV) et le stockage prolongé. La décarboxylation est une réaction très lente à température ambiante. Plus la température est élevée, plus cette transition est rapide. C'est pourquoi un échantillon de cannabis séché riche en cannabinoïdes neutres serait synonyme d'échantillon mal conservé ou vieilli. En revanche, cette réaction s'est produite rapidement à des températures supérieures à 105°C, une condition atteinte lors de la fumée ou de la cuisson du cannabis (Figure 16). [5]

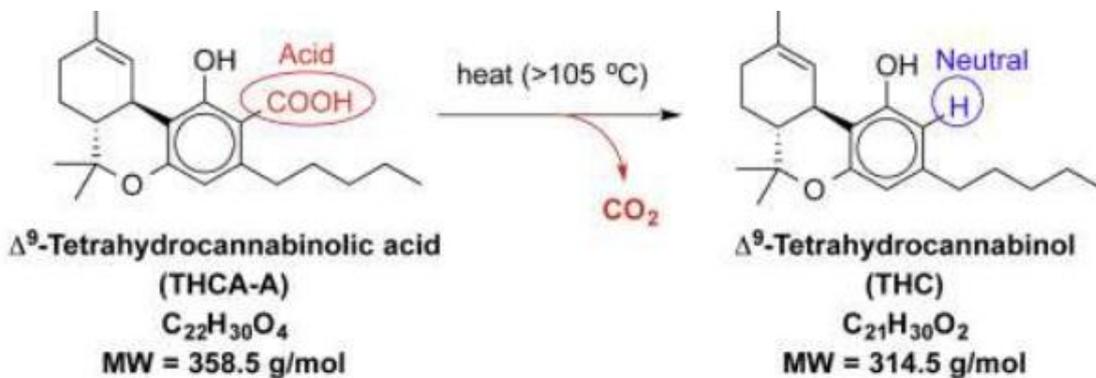


Figure 12. Décarboxylation du THCA.

❖ Rôle des cannabinoïdes pour la plante et impact sur leur concentration :

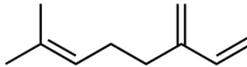
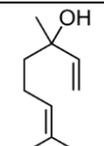
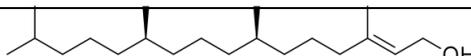
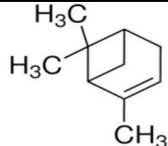
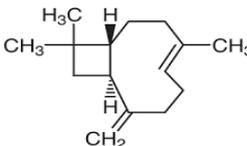
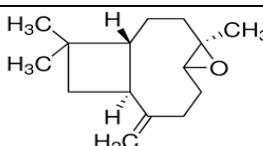
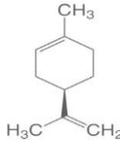
Les cannabinoïdes sont des molécules de défenses contre les agressions extérieures pour le *Cannabis sativa*. En plus des différences liées à la nature de la plante, leur concentration est soumise à des variations en fonction des conditions de culture : humidité, température, radiation ou richesse du sol en nutriments. En raison de leur lipophilie, les cannabinoïdes peuvent agir comme une barrière à la perte d'eau chez les plantes. Par conséquent, des conditions de culture avec une faible humidité, peu de pluie et beaucoup de soleil peuvent entraîner des niveaux élevés de cannabinoïdes. Les cannabinoïdes joueront également un rôle dans d'autres changements environnementaux : la présence de bactéries, de champignons,

d'insectes et même de la végétation environnante. En fait, les cannabinoïdes associés aux terpènes peuvent se défendre contre les attaques des organismes et ont également des propriétés antibiotiques et antifongiques [4].

2.3.2. Les terpènes

Plus d'une centaine de terpènes ont été identifiés dans le cannabis, ce qui en fait le plus grand groupe de molécules de cette plante. Répartis en différentes familles selon le nombre de répétitions de leur structure de base à 5 carbones (isoterpènes), principalement des monoterpènes (10 carbones), des sesquiterpènes (15 carbones) et des triterpènes (30 carbones) (Tableau III) [14].

Tableau III. Exemples de terpènes contenus dans *Cannabis sativa*

Terpènes	Structure
Bêta-myrcene	
D-linalool	
Phytol	
Alpha-pinene	
Beta-caryophyllene	
Caryophyllene oxide	
D-limonene	

En raison de leur volatilité, les terpènes donnent au cannabis son odeur et sa saveur uniques. On les trouve principalement dans les fleurs et les feuilles. Ces molécules agissent comme répulsifs pour les insectes, ainsi que pour les animaux au pâturage et limitent la croissance des plantes environnantes. En fait, ce sont, comme les cannabinoïdes, des molécules de défense utilisées pour éloigner de nombreux prédateurs. Ils sont présents en quantités variables et sont plus abondants dans les plantes lorsqu'elles sont stressées (comme exposées aux rayons UV) [4].

3. Le système endocannabinoïdes

Le système endocannabinoïde (ECS) comprend les endocannabinoïdes naturels (eCB) présents dans le corps, leurs récepteurs et les enzymes qui conduisent à la production ou à la destruction des eCB. On le trouve généralement chez les mammifères.

3.1. Les endocannabinoïdes

Tout comme les phytocannabinoïdes, les eCB sont des molécules lipidiques. Il en existe actuellement cinq : l'anandamide (AEA), la glycéride d'acide 2-arachidonique (2-AG), l'éther de glycéryle d'acide 2-arachidonique (éther de noladine), l'éthanolamine d'acide 0-arachidonique (virodhamine) et la dopamine d'acide N-arachidonique (12). AEA et 2-AG sont les deux principaux eCB, mais aussi les plus étudiés à ce jour. Leur Les voies de synthèse et de dégradation dans l'organisme sont différentes et contrôlées par différentes enzymes. Ils se produisent dans les neurones postsynaptiques. L'AEA est généré à partir du narachidonylphosphatidyléthanol et du 2-AG à partir du diphosphate d'arachidonoylphosphatidylinositol, deux phospholipides membranaires. En plus d'être un eCB, le 2-AG est également un intermédiaire métabolique important dans la synthèse des lipides et des prostaglandines. L'anandamide est considéré comme un endocannabinoïde du cerveau, tandis que l'acide 2-arachidonique est considéré comme un endocannabinoïde des tissus périphériques. L'EAE et le 2-AG ont des demi-vies in vivo très courtes et sont rapidement dégradés par deux enzymes, la fatty acid aminohydrolase (FAAH) et la monoacylglycérol lipase (MAGL), respectivement. Ce sont des agonistes des récepteurs cannabinoïdes [2] [17] [18] [19].

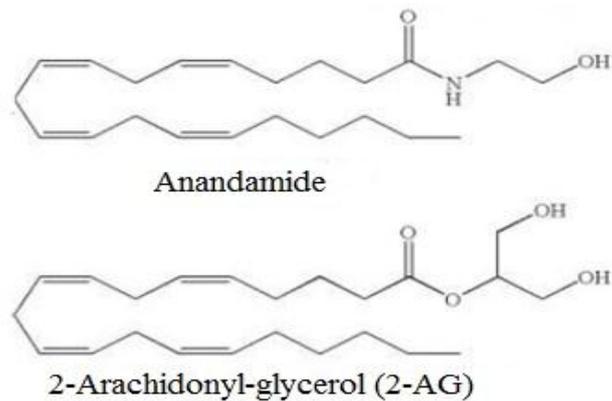


Figure 13. Les deux principaux endocannabinoïdes.

3.2. Les récepteurs

Les eCB agissent sur deux récepteurs endocannabinoïdes présents dans le corps, CB1 et CB2. Tous les effets des cannabinoïdes ne peuvent pas être expliqués par une action sur ces récepteurs, il peut donc y en avoir d'autres indéterminés. Ce sont des récepteurs membranaires contenant 7 domaines transmembranaires. Ils sont couplés aux protéines G inhibitrices (Gi) et font donc partie de la grande famille des récepteurs couplés aux protéines G (GPCR). Cette protéine Gi inhibe l'adénylate cyclase et interagit avec les canaux ioniques lorsqu'elle est activée. Leurs séquences d'acides aminés partagent environ 45 % d'homologie. Ils sont tous deux présents dans les neurones présynaptiques mais ont des localisations et des actions différentes chez l'homme [2] [18] [19].

Les CB1 se trouvent principalement dans le cerveau, où ce sont les RCPG les plus abondants. Ils sont présents dans certains organes périphériques, mais en très petit nombre (cœur, vaisseaux sanguins, foie, pancréas, poumons, système digestif, mais et cellules graisseuses). Ils sont abondants dans les zones sensorielles et motrices du cerveau (noyau gris central, globus pallidus, cervelet et hippocampe), où ils joueront un rôle dans la motricité, l'humeur, la motivation, la cognition et la mémoire. Ils sont également présents sur les fibres et les terminaisons nerveuses, les faisant agir sur la douleur. CB1 est présent dans les premiers stades de l'ontogenèse, dès l'embryogenèse, et semble donc jouer un rôle important dans le développement neuronal. De plus, leur nombre augmente significativement entre l'adolescence et l'âge adulte [2] [19] [20] [21].

Les CB2 sont présents à de faibles niveaux dans le système nerveux central (SNC). En fait, on les trouve principalement dans les cellules immunitaires. Par conséquent, ils jouent un rôle très important dans la régulation du système immunitaire et de l'inflammation, avec peu ou pas d'effet psychologique. Ils sont principalement situés dans la colonne vertébrale ou la moelle osseuse. Dans des conditions normales, les niveaux de CB2 sont faibles dans le SNC. Pour les conditions pathologiques (inflammation, blessure et maladies neuro dégénératives), ces récepteurs peuvent être présents jusqu'au centuple. Par conséquent, ils font partie du mécanisme de défense de l'organisme causé par certaines conditions [2] [18] [19] [20] [21].

3.3. Pharmacodynamie moléculaire

L'ECS est un système qui contrôle l'homéostasie du corps à travers différents mécanismes et interactions, en particulier dans des conditions pathologiques. Il est omniprésent dans le corps, c'est pourquoi le cannabis et les cannabinoïdes peuvent avoir de nombreuses applications thérapeutiques. Il agit comme un neuromodulateur au niveau synaptique. En fait, les neurones postsynaptiques producteurs d'eCB modulent différents neurones en présynaptique, contrairement à la fonction synaptique normale, qui consiste en un couple de neurones postsynaptiques et présynaptiques en interaction. Les eCB sont en fait des messagers rétrogrades agissent rapidement au niveau des synapses. Contrairement aux neurotransmetteurs, les eCB ne sont pas stockés, mais synthétisés selon le besoin. Lorsqu'un neurone post-synaptique est stimulé (dépolarisé), les ions calcium intracellulaires (Ca²⁺) augmentent et provoquent la synthèse d'AEA et de 2-AG par des enzymes membranaires. Ces ligands seront ensuite libérés dans l'espace synaptique [18] [19] [20].

Une fois dans l'espace synaptique, les ligands vont se lier et activer les récepteurs CB situés au niveau présynaptique. L'activation de ces récepteurs mène principalement à 3 voies :

- Voie des Mitogen Activated Protein Kinases (MAPK) : principalement CB2, l'activation de MAPK conduira à la régulation de l'expression de certains gènes codant pour des protéines, notamment celles liées aux mécanismes inflammatoires ou d'apoptose des cellules [2] [18] [19] [22],

- Voie de l'adénylate cyclase : principalement CB1, l'inhibition de l'adénylate cyclase par la protéine Gi entraîne une diminution de l'adénosine monophosphate cyclique intracellulaire ou cAMP. Cette réduction produit une inhibition de la protéine kinase A et une diminution de la protéine phosphorylée. Cela a de nombreux effets sur le fonctionnement des neurones [2] [18] [19] [22],
- La voie des canaux ioniques : pour les CB1 principalement, la protéine Gi va moduler la perméabilité des canaux ioniques tels que des canaux calciques ou potassiques. L'inhibition des canaux calciques entraîne une diminution du Ca²⁺ intracellulaire et aura pour conséquence la baisse de libération des neurotransmetteurs inhibiteurs ou excitateurs dans l'espace synaptique et donc une diminution de l'excitabilité des neurones en post-synaptique. Il s'agit d'un système de rétrocontrôle pour la libération de neurotransmetteurs dans l'espace synaptique [2] [18] [19] [22].

Une fois que leur action a été menée, les eCB sont rapidement recaptés par le neurone en post-synaptique via un système de transporteurs membranaires où ils vont être dégradés par leurs enzymes de dégradation, la FAAH et la MAGL [2] [18] [19] [22].

4. Action du cannabis sur le système endocannabinoïde

4.1. Effets pharmacologiques

4.1.1. Une pharmacologie complexe

La pharmacologie du cannabis est due à l'effet synergique de tous les composés qu'il contient (cannabinoïdes, terpènes, flavonoïdes, etc.). L'effet et son intensité varieront donc en fonction de la concentration de ces différentes molécules dans la plante. Leur synthèse est possible grâce à la découverte et à l'isolement de phytocannabinoïdes (THC, CBD, CBN, etc.). Leurs actions et leurs effets peuvent être décrits. Cependant, il semble que les effets du cannabis doivent être considérés comme un tout avec ses nombreuses molécules. En effet, les différentes molécules végétales (phytomolécules) du cannabis agissent en synergie ou s'antagonisent. Les interactions peuvent être de différentes natures : modifications de la biodisponibilité, du transport cellulaire, activation ou inactivation de certaines molécules, différents niveaux de synergie sur la signalisation en cascade, et finalement inhibition de la liaison aux molécules cibles. Par exemple, le cannabis a un effet anticonvulsivant plus important que le THC seul, ou les flavonoïdes inhibent le cytochrome P450 (CYP450), modifiant ainsi la pharmacocinétique du THC [2].

C'est pourquoi il est aujourd'hui nécessaire de mener des études cliniques sur le cannabis pour caractériser ses effets globaux, tout en déterminant des dosages en fonction de la pathologie à traiter. Les utilisateurs de cannabis thérapeutique expliquent que, par exemple, le THC de synthèse seul n'a pas le même effet que le cannabis thérapeutique [2].

4.1.2. Notion d'agoniste

Les phytocannabinoïdes dans le corps fonctionnent de la même manière que l'eCB, en se liant aux récepteurs CB1 et/ou CB2. Cependant, ils n'ont pas nécessairement la même intensité d'action. Cela dépend de l'affinité du cannabinoïde pour le récepteur. La constante d'inhibition (K_i) des cannabinoïdes permet de caractériser cette affinité. Elle correspond à "la concentration nécessaire pour déplacer 50% de la liaison spécifique du ligand à son récepteur". De même, la dose efficace (DE) 50 peut caractériser la puissance d'un agoniste au niveau de son récepteur. Elle correspond à des doses agonistes jusqu'à 50% de l'effet maximum. Les cannabinoïdes sont considérés comme des agonistes complets si K_i et ED50

sont faibles. Si leur K_i et DE_{50} sont élevés, ils peuvent être considérés comme des agonistes partiels. Ceux-ci n'auront pas le plus grand effet possible. Il existe également des antagonistes des récepteurs cannabinoïdes qui bloquent l'activité des récepteurs. Ainsi les eCB explicités précédemment, AEA et 2-AG sont considérés respectivement comme un agoniste partiel et un agoniste total [18] [20].

4.1.3. Actions thérapeutiques des principaux principes actifs du cannabis

Le mécanisme d'action et les effets des principaux principes actifs du Cannabis ont été étudiés pour mieux comprendre la pharmacologie de la plante.

❖ *Les cannabinoïdes*

Les cannabinoïdes jouent un rôle très important en agissant sur les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2. Au niveau neuronal, ils activent les mêmes voies de signalisation que leur analogue endogène, eCB, et ont donc le même mécanisme d'action.

- Le THC est le composé le plus actif sur le plan pharmacologique. Il est principalement responsable des effets psychoactifs du cannabis et est un agoniste partiel des récepteurs CB1 et CB2. Les effets du THC sont les suivants :

- relaxants musculaires et antispasmodiques,
- Effets immunomodulateurs (anticancéreux) et anti-inflammatoires (effet sur CB2),
- Stimule l'appétit, réduit les nausées et les vomissements (effet sur CB1 et CB2),
- Antalgiques des douleurs neuropathiques et cancéreuses (action sur CB1 et CB2),

- Le CBD est le deuxième composé du cannabis le plus étudié après le THC. Ce composé n'est pas psychoactif et a une faible affinité pour CB1 et CB2. Le CBD est même considéré comme un antagoniste du CB1. Par conséquent, il peut bloquer ou réduire certains des effets du THC, notamment ses effets indésirables, et permettre une meilleure tolérance au cannabis. Le CBD réduit les déficits cognitifs, les effets de mémoire et d'anxiété du THC et contribue à sa pharmacocinétique par deux mécanismes. Premièrement, il fluidifie la membrane cellulaire, augmentant ainsi la pénétration du THC dans les cellules musculaires, puis inhibe le CYP450, réduisant ainsi son métabolisme et son élimination. Sa faible affinité

pour CB2 pourrait être en partie responsable de son effet anti-inflammatoire, ainsi que de son activité anti tumorale en induisant l'apoptose. Son mécanisme d'action est également lié à ses propriétés moléculaires ou à l'activation d'autres types de récepteurs. En fait, le CBD possède de puissants pouvoirs antioxydants qui neutralisent les radicaux libres. Par conséquent, son effet anti-inflammatoire est principalement dû à cet effet.

Le CBD a d'autres propriétés pharmacologiques, c'est un anticonvulsivant, anxiolytique, anti nauséux, antiarthritique, antipsychotique, anti-inflammatoire, immunomodulateur, il a des propriétés antifongiques et antibiotiques, notamment pour *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline. CBDA, CBC et CBG ont également cette dernière activité [2].

- Après le THC et le CBD, le CBC est le troisième cannabinoïde le plus abondant dans le cannabis. Il inhibe la recapture de l'EAE. En plus de ses propriétés antibiotiques, il possède une activité anti-inflammatoire, sédative et analgésique [2].

- Le CBG est un précurseur des cannabinoïdes à chaîne latérale penthyl. C'est un agoniste partiel faible de CB1 et CB2 sans propriétés psychoactives. Comme le CBD, il peut Antagoniser l'effet du THC sur CB1. Il aide également à réduire la pression intraoculaire et a des effets anti-inflammatoires (en particulier pour les troubles intestinaux) et antioxydants (4). Le CBN est un agoniste plus faible du CB1 que le THC et un agoniste plus fort du CB2. Par conséquent, il présente une forte activité immunomodulatrice (4). Le THCV a un effet plus faible sur les récepteurs CB1 et CB2 que le THC, ce qui entraîne une diminution des effets analgésiques, anti-inflammatoires et anticonvulsivants. En fait, c'est un analogue du THC. Ils diffèrent en ce que leurs chaînes latérales sont constituées de 5 carbones du THC et de 3 carbones du THCV. Cette différence peut mettre en évidence la relation entre la longueur de la chaîne carbonée et l'efficacité de l'action sur CB1. Les chaînes de 7 à 8 carbones semblent être les plus efficaces [20].

- Le THCA et le CBDA sont des précurseurs du THC et du CBD et ont des mécanismes différents de ceux des autres cannabinoïdes. Des tests *in vitro* montrent qu'ils agissent sur d'autres types de récepteurs que CB1 et CB2. En particulier, ils inhibent la cyclooxygénase, leur conférant une activité anti-inflammatoire. Ils ont également des propriétés anti-nauséuses contre les nausées induites par la chimiothérapie [20].

❖ *Les terpènes*

Certains des terpènes présents dans le cannabis jouent également un rôle très important dans les effets pharmacologiques de cette plante. Ils peuvent agir en synergie avec les cannabinoïdes, notamment en augmentant la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique. Ils interagissent également avec les récepteurs des neurotransmetteurs et modulent l'affinité du THC pour le CB1 [2].

- Le myrcène est présent comme actif sédatif dans de nombreuses plantes, comme le houblon ou la citronnelle. Il a un arôme fruité avec des clous de girofle qui peut devenir piquant à fortes doses. Il peut être utilisé en parfumerie et en cuisine. D'un point de vue pharmacologique, il renforce les effets des cannabinoïdes et des terpènes. En fait, il semble augmenter le passage des cannabinoïdes à travers la barrière hémato-encéphalique dans le cerveau et augmenter l'absorption à travers la peau.

Le myrcène possède également des propriétés antalgiques en stimulant la libération d'opioïdes endogènes et en devenant sédatif à très fortes doses. Il induit également une tolérance accrue au glucose grâce à des effets de type metformine et possède des propriétés anti-inflammatoires. De plus, c'est un inhibiteur de l'acétylcholinestérase, il peut donc réduire les effets secondaires du déficit de mémoire du THC [2] [20].

- Le β -caryophyllène peut être utilisé dans les aliments et est également le principal composé responsable du goût piquant des poivrons. Il est également présent dans d'autres plantes. L'avantage de cette molécule est sa biodisponibilité après administration orale. Bien qu'il n'ait pas de structure cannabinoïde, il interagit avec leurs récepteurs CB2. Par cette liaison au CB2, il a des effets principalement périphériques, notamment pour le traitement de l'inflammation, de la douleur ou encore de l'athérosclérose. Des études ont montré des effets sur la colite, l'arthrite, le diabète, l'ischémie cérébrale, l'anxiété, la dépression, la fibrose hépatique et la maladie d'Alzheimer. Il stimule également l'apoptose des cellules cancéreuses [2] [20].

- Le limonène est un terpène bien connu car il a été utilisé dans les parfums, les articles ménagers, les aliments et les médicaments. Par exemple, il est présent dans l'huile essentielle de citron. C'est aussi le terpène le plus abondant dans le cannabis. Il est présent dans les huiles essentielles après extraction. En tant que complément alimentaire, il peut prévenir le cancer, mais il possède également des propriétés antioxydantes et anticancéreuses. Son principal métabolite, l'alcool pérylique, est étudié pour son éventuelle activité anticancéreuse. Le limonène possède également des propriétés anxiolytiques et anti-inflammatoires [2] [20].

- L'humulène, ou alpha-caryophyllène, se trouve également dans d'autres plantes comme le houblon et le ginseng. C'est un analogue du bêta-caryophyllène. Il agit en synergie avec ce dernier, mais il n'active pas les récepteurs CB2. Il présente des effets anti-inflammatoires et analgésiques locaux et systémiques. Elle conduit également à la production de radicaux libres. A faibles doses, ils peuvent induire la formation de cellules cancéreuses, mais à fortes doses, ils ont des propriétés antitumorales (induction de l'apoptose) [20].

4.1.4. Effets toxicologiques aigus

L'intoxication aiguë au cannabis correspond à une première consommation ou à des usages récréatifs à intervalles très espacés. L'effet obtenu lors de ces intoxications est un effet mixte, considéré comme thérapeutique et indésirable pour le cannabis médical. Dans tous les cas, les effets psychoactifs causés principalement par le THC ont été recherchés et le cannabis a été utilisé à des doses supratherapeutiques. L'intensité et la durée des effets dépendront de la concentration des différentes molécules, mais aussi du mode d'ingestion (mode et voie d'administration). Le surdosage ne causera pas la mort. En revanche, chez l'enfant, elle peut provoquer des troubles de la conscience et de l'hypotonie, et dans de rares cas (ingestion de grandes quantités de cannabis) peut se transformer en coma avec dépression respiratoire [2].

Les effets du cannabis sur les consommateurs lors d'une prise unique sont les suivants :

- Effets subjectifs : Essentiellement ces effets sont recherchés. Ils se caractérisent avant tout par des changements d'humeur, avec une légère intoxication conduisant à une euphorie associée à la détente, à la relaxation et à des sensations de bien-être. Les utilisateurs parlent de la sensation de "vol stationnaire". Il y a désinhibition et fuite. Des changements de perception se produisent également avec l'hyperesthésie (vue, ouïe, goût et toucher) et la sensation de ralentissement du temps. [23]
- Effets cognitifs et psychomoteurs : Ces effets sont largement influencés par la quantité consommée et donc par la teneur en THC dans le sang. Ils peuvent être prolongés jusqu'à 24 heures après l'administration. Le cannabis provoque principalement un déficit de l'attention et une amnésie à court terme (mémoire de travail spatiale, mémoire procédurale, langage et apprentissage associatif). De plus, il peut produire des effets pseudo-psychologiques (dépersonnalisation, désillusion, paranoïa, pensées désorganisées voire hallucinations, etc.). Cela se produit à très fortes doses ou chez des sujets souffrant de psychose. Au niveau psychomoteur, nous avons observé des troubles de l'attention, de la coordination sensorimotrice et des temps de réaction prolongés. Tout cela se traduit par l'incapacité de l'utilisateur à effectuer certaines tâches (comme la conduite). Des mouvements oculaires peuvent également se produire en raison d'une fonction cognitive altérée et sont le témoin d'une intoxication cannabique [23] [24].

- Effets cardiovasculaires : ils varient selon la quantité de THC ingérée, provoquant principalement une tachycardie (éventuellement des palpitations) et une augmentation du débit cardiaque et cérébral. Une vasodilatation périphérique peut être observée avec une hypotension orthostatique, une transpiration excessive et des maux de tête [24].
- Effets broncho-pulmonaires (cannabis fumé) : Ces effets peuvent être comparés aux effets du tabac. Deux événements ont été observés, une bronchodilatation immédiate et transitoire et une inflammation avec hyperréactivité bronchique. Ce dernier événement, généralement associé à la toux, est causé par le THC, mais est également associé aux produits de combustion [24].
- Autres effets : manifestations oculaires telles que dilatation des vaisseaux sanguins et irritation de la conjonctive (œil rouge), voire mydriase en cas de consommation en grande quantité. Une augmentation de l'appétit, une bouche sèche, une hypothermie, des troubles digestifs et même des nausées, des vomissements et de la diarrhée ont également été observés lors de l'ingestion de doses plus importantes [24].

4.1.5. Effets toxicologiques chroniques

Lorsque le cannabis est consommé de manière répétée et régulière, les symptômes d'imprégnation peuvent avoir un effet ou une intensité différente de ceux d'une intoxication aiguë. De plus, des mécanismes de tolérance ont été établis.

❖ La tolérance

La tolérance aux substances psychoactives correspond à la diminution d'effet observée pour une dose donnée après administration répétée. Cette tolérance disparaît après une abstinence prolongée. La tolérance pharmacodynamique du cannabis se traduit par une diminution de ses effets aigus proportionnelle à la quantité de cannabis consommée à long terme. Les effets aigus seront moins intenses et disparaîtront plus rapidement. Ainsi, des troubles cognitifs (mémoire, vigilance, perception du temps) et psychomoteurs vont presque disparaître, indiquant le développement d'une tolérance totale à ces effets. De même, la tachycardie, l'hypotension orthostatique, les effets sur la température, le flux salivaire, la pression intraoculaire et la fonction électrophysiologique ont été réduits. Enfin, la recherche suggère même que la consommation régulière de cannabis peut n'avoir aucun effet sur le comportement social [25].

Les mécanismes impliqués dans la tolérance ne sont pas complètement élucidés. Ils sont principalement pharmacodynamiques, bien que des modifications pharmacocinétiques mineures puissent survenir. L'une des façons d'expliquer ce phénomène est la modification des récepteurs CB1. Cela peut entraîner une régulation/désensibilisation, des changements de conformation ou une internalisation des récepteurs, entraînant une réduction des interactions entre les cannabinoïdes et les CB1. Cette modification n'est pas uniforme dans le cerveau. En fait, les CB1 régulés peuvent être démontrés, par exemple, dans le striatum et le cervelet, mais pas dans le mésencéphale ventral. De même, l'hippocampe désensibilise ces récepteurs plus efficacement et plus rapidement que d'autres zones du cerveau, telles que les ganglions de la base. Ceci explique les différences de tolérance qui se développent en fonction des effets, tolérance complète (totale) pour les troubles cognitifs et tolérance partielle pour certaines fonctions physiologiques [25].

❖ *Les manifestations cliniques :*

Les effets d'une intoxication chronique au cannabis sont les suivants :

- Effets subjectifs : ces effets lors d'une consommation au long cours sont les mêmes que lors d'une intoxication aiguë, mais ils sont atténués du fait de l'établissement d'une tolérance [23] [24],
- Effets cognitifs et psychomoteurs : Ces effets peuvent être les mêmes que lorsque les consommateurs sont affectés par le cannabis lors d'une intoxication aiguë, mais sont atténués. Des manifestations de la fonction cognitive à long terme, en particulier la mémoire à court terme (qui n'a aucun effet sur la mémoire à long terme), l'attention et la réduction du déficit de l'attention peuvent être observées. Plusieurs études ont montré des résultats contradictoires au sujet de disparition complète de ces événements après l'arrêt définitif du cannabis. Les séquelles cognitives peuvent disparaître complètement après une période d'arrêt de la consommation. Cependant, il apparaît que l'âge auquel débute la consommation est associé aux séquelles cognitives constatées chez les usagers. En effet, les troubles de l'attention se retrouvent chez les consommateurs qui commencent à dépenser avant l'âge de 16 ans. Cela suggère que la consommation qui commence

à l'adolescence, au stade de développement pubertaire, entraîne des effets cognitifs qui persistent à l'âge adulte. Ce phénomène peut être dû à une interférence entre l'ECS et le développement du cerveau. Les consommateurs chroniques du cannabis peuvent également souffrir de maladies mentales. Ceux-ci peuvent entraîner des troubles mentaux et dépressifs, ainsi que des troubles anxieux et de l'humeur, qui varient selon les prédispositions génétiques, les facteurs environnementaux, l'âge d'initiation et de consommation. De même, la schizophrénie peut augmenter chez les consommateurs prédisposés à cette pathologie (antécédents familiaux).

Des syndromes motivationnels conduisant à la passivité, l'apathie, l'appauvrissement intellectuel et le retrait social peuvent apparaître chez les consommateurs réguliers [23] [24],

- Effets cardiovasculaires : La consommation à long terme de marijuana peut provoquer une bradycardie et une hypotension. Ceci peut s'expliquer par deux mécanismes : réduction du tonus sympathique central et stimulation du CB1. De plus, la réduction de la fraction d'AVC peut être due à une augmentation du THC et de la carboxyhémoglobine. Des lésions artérielles peuvent également être observées [23] [24],

- Effets broncho-pulmonaires (cannabis fumé) : Les symptômes des troubles bronchiques sont la bronchite et la laryngite chroniques, l'enrouement, la toux, les mucosités et les râles sifflants. Tous ceux-ci sont causés par l'implication d'une inflammation entraînant un épaissement de la membrane basale, un œdème sous-muqueux, une prolifération vasculaire, une infiltration muqueuse, une perte d'épithélium cilié et une augmentation intra alvéolaire des polynucléaires neutrophiles et de l'interleukine 8. La production de radicaux libres et la perturbation de l'activité macrophagique et ciliaire alvéolaire sont à l'origine de cette inflammation. Les modifications de la fonction respiratoire associées à la consommation à long terme de cannabis sont difficiles à distinguer des modifications de la fonction respiratoire induites par le tabac souvent présentes dans les cigarettes de cannabis. Les résultats des études divergent sur le fait que le cannabis augmente ou non la survenue des altérations tabagiques [23] [24].

- Risque de cancer (fumer de la marijuana) : le THC seul ne présente pas de propriétés mutagènes ou cancérigènes. En revanche, la fumée de cannabis s'est révélée mutagène et cancérigène in vitro et in vivo. Il provoque principalement des cancers des voies aérodigestives. Ceci est principalement dû au goudron contenu dans cette fumée. En fait, lors de la combustion du cannabis, la structure cyclique des cannabinoïdes entraîne la formation d'une grande quantité d'hydrocarbures polycycliques aromatiques. Une cigarette de cannabis en contient entre 40 et 56 mg/cigarette, en comparaison, la limite maximale pour une cigarette classique est de 12 mg/cigarette. Ces goudrons favorisent tous les stades de la cancérogenèse [23] [24].

4.2. Aspect pharmacocinétique :

4.2.1. Absorption

Les deux principales façons de consommer du cannabis sont l'ingestion ou l'inhalation. L'activité est largement dépendante de la voie d'administration : en effet, l'activité est supérieure (3 à 4 fois) en cas d'inhalation. Cette différence d'activité peut s'expliquer par une meilleure biodisponibilité du THC inhalé [5].

4.2.1.1. Administration par inhalation

La biodisponibilité du THC après inhalation varie de 2 % à 56 %, en partie du fait de la variabilité intra- et interindividuelle de la cinétique d'inhalation, qui entraîne une incertitude sur la dose délivrée. Le nombre, la durée et l'intervalle des bouffées, la quantité inhalée et le temps de rétention de la fumée influencent grandement le degré d'exposition à la drogue. L'absorption du THC se produit très rapidement. En fait, le THC peut être détecté dans le sang quelques secondes après le début de l'inhalation. Donc les effets sur le système nerveux sont là dès la première seconde. La concentration sanguine augmente rapidement et atteint un pic sept à dix minutes après le début de l'inhalation. Il existe des différences individuelles dans les valeurs maximales, allant de 150 à 300 ng/mL. La valeur du pic dépend de la dose. L'effet maximal est observé entre 15 minutes et une demi-heure après la consommation et disparaît en 2 à 3 heures. [5]

4.2.1.2. Administration orale

Le THC est facilement absorbé dans le tube digestif, grâce à sa bonne solubilité dans les lipides, lui permettant de traverser facilement les membranes des cellules du tube digestif. Cependant, cette absorption est de 2 à 4 heures plus lente que l'inhalation, ce qui explique la rareté de l'usage par voie orale dans les pays occidentaux.

Par conséquent, l'effet sur le système nerveux central n'est maximal qu'après ingestion : 2 à 3 heures. Encore une fois, ces effets étaient beaucoup plus faibles : les doses orales étaient environ cinq fois plus élevées que les doses inhalées pour déterminer des effets similaires. En fait, une grande partie de la substance active est détruite dans l'estomac. Globalement, la proportion de THC absorbé par voie orale est d'environ 6 %. [5]

4.2.2. Distribution

La plupart des cannabinoïdes, donc le THC, sont très lipophiles. Après absorption, le THC est transporté par des lipoprotéines. Cette haute lipophilie se traduit par une liaison proche de 100% aux protéines plasmatiques, ce qui explique le très grand volume de distribution (THC de 4 litres à 14 litres par kilogramme). [5]

Le THC quitte alors rapidement le segment vasculaire et s'installe dans les organes riches en lipides, notamment le cerveau, les poumons et le foie. Ainsi, sa fixation tissulaire du THC est forte et, avec le métabolisme hépatique, entraîne une chute rapide des concentrations plasmatiques après l'arrêt de l'administration. Les tissus moins vascularisés, en particulier les tissus adipeux, accumulent le THC plus lentement lorsque le THC est redistribué à partir du compartiment vasculaire. Lors d'une exposition prolongée à la drogue, le THC et ses dérivés se concentrent dans les graisses et peuvent y rester longtemps. Des cannabinoïdes ont été détectés dans des biopsies de tissus adipeux quatre semaines après la dernière consommation de cannabis. Chez les femmes enceintes, le THC traverse facilement la barrière placentaire en raison de sa nature lipophile²³ et est présent dans la circulation fœtale. Les taux sanguins fœtaux observés étaient égaux ou même supérieurs à ceux mesurés chez la mère. [5]

4.2.3. Métabolisme

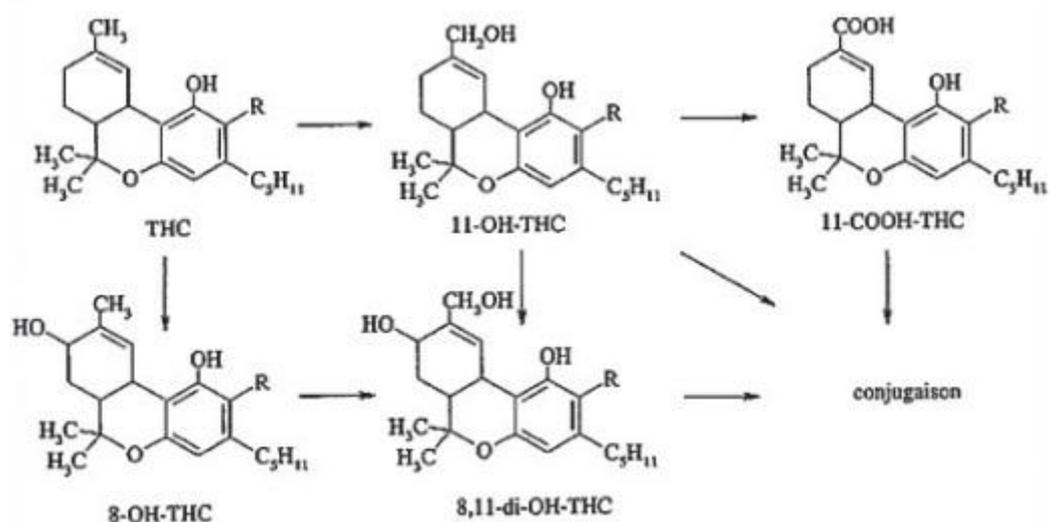


Figure 14. Principales voies métaboliques du Δ^9 -THC chez l'homme [5].

Le THC est transformé dans le foie par l'action des microsomes (système enzymatique inductible). Le métabolisme du THC se traduit par l'apparition de plus d'une centaine de métabolites, mais les principaux composés sont les suivants :

- **Le 11-Hydroxy-tétrahydrocannabinol (11-OH THC)** est un métabolite actif aux propriétés psychoactives comparables au THC. Des études animales ont montré que son principal vecteur dans le sang est l'albumine et que le THC est intrinsèquement lié aux lipoprotéines. Ainsi, le dérivé hydroxylé pénètre plus facilement et plus dans le cerveau que le THC. Lorsque le cannabis est ingéré, presque tout le THC est hydroxylé au niveau de la muqueuse intestinale (principalement du 11-OH THC), ce qui entraîne des concentrations plus élevées de 11-OH THC que de THC dans le compartiment sanguin. [5]
- **8-Hydroxy-tétrahydrocannabinol (8-OH THC)** est un métabolite potentiellement psychoactif, mais en raison de ses très faibles concentrations et de son métabolisme très rapide, sa participation aux effets du cannabis est négligeable. Le 11-OH THC et le 8-OH THC sont métabolisés en 8,11-di-OH-THC, un métabolite inactif, respectivement. Le 11-OH THC est également oxydé en

métabolites inactifs, 11-nor-9-carboxy-THC (métabolite acide, THC-COOH). Cet acide commence à apparaître dans le sang quelques minutes après l'inhalation. Au cours des étapes successives de la distribution et du métabolisme du THC, la concentration de THC-COOH dans le sang augmente, tandis que la concentration de THC diminue. [5]

A noter que le THC est un inhibiteur enzymatique du cytochrome P450. Ainsi, l'association du cannabis avec de l'alcool ou certains médicaments (fentanyl, amitriptyline, anticoagulants oraux, contraceptifs oraux, antibiotiques divers, etc.) peut altérer (modifier) la cinétique de ces produits, notamment en augmentant leur activité, car ils ne sont pas suffisamment dégradés par la suite. [5]

4.2.4. Elimination

Le THC et ses produits de dégradation (catabolites) subissent une circulation entérohépatique. Plus précisément, une fois excrétés dans l'intestin via le flux biliaire, ils sont réabsorbés par la muqueuse intestinale, pénètrent dans la circulation sanguine et fonctionnent à nouveau. De même, lors de l'élimination urinaire, les cannabinoïdes sont partiellement réabsorbés dans les tubules rénaux. Ces retards d'élimination peuvent s'expliquer par la forte lipophilie des cannabinoïdes, facilitant leur diffusion à travers les membranes cellulaires. Le résultat de leur activité prolongée dans le corps. La demi-vie du THC (qui correspond au temps qu'il faut pour éliminer la moitié de la dose présente dans l'organisme) est d'environ 8 à 10 jours chez l'adulte sans insuffisance hépatique. Cela signifie qu'une semaine après avoir consommé une certaine quantité de cannabis, la moitié de la quantité absorbée par le corps est toujours là, deux semaines plus tard, la moitié restante, ou un quart, et ainsi de suite. L'élimination est lente, beaucoup plus lente que les autres médicaments. Lorsque les consommateurs consomment régulièrement du cannabis, le THC s'accumule, en particulier dans le cerveau. L'élimination se fait principalement dans les fèces (principalement sous forme de 11-OHTHC), mais aussi dans les urines (principalement sous forme de THCCOOH) et, si nécessaire, dans le lait maternel. Des traces de cannabinoïdes dans l'urine peuvent être détectées en laboratoire longtemps après la consommation de cannabis: une à trois semaines, selon le degré de macération. [5] [26]

Notamment, le taux d'élimination des cannabinoïdes dépend d'un certain nombre de paramètres, dont principalement la dose et la fréquence de consommation ; par conséquent, la variabilité interindividuelle est importante. Il a été démontré que, comme pour l'élimination de l'alcool, les personnes qui fument régulièrement métabolisent le THC plus rapidement que les sujets qui n'en ont jamais consommé auparavant. [5] [27]

5. Les différents modes d'utilisations [5] [14] [28] [29]

5.1. L'ingestion

5.1.1. Le bhang

La plus ancienne façon d'absorber les principes actifs de la marijuana (cannabis) est de faire une boisson rituelle, le bhang. Absorbé depuis quelque temps par les adeptes du culte de Shiva, le bhang est toujours préparé en Inde aujourd'hui. Ainsi, cette boisson traditionnelle peut être préparée en trempant des feuilles de chanvre dans du lait aromatisé à la cardamome.

5.1.2. La tisane

Certains patients choisissent de prendre le médicament sous forme de tisane. Aux Pays-Bas, l'Office of Medical Cannabis (OMC) recommande cette méthode d'absorption (avec les vaporisateurs). En Jamaïque, la "ganja" est considérée comme une herbe sacrée et les mères l'utilisent souvent pour préparer des tisanes en cas de rhume, de fièvre, de fatigue ou de stress. Le THC est pratiquement insoluble dans l'eau, il est donc présent en très peu dans les tisanes. D'autre part, il contient d'autres cannabinoïdes, notamment de grandes quantités d'acide tétrahydrocannabinolique précurseur du THC (THCA). Cela jouera un rôle important dans la régulation du système immunitaire. C'est une décoction, c'est-à-dire qu'elle est préparée en faisant bouillir un gramme de cannabis préalablement séché (c'est-à-dire une petite cuillère à café) dans un demi-litre d'eau pendant un quart d'heure. La tisane doit être absorbée rapidement car, même réfrigérée, près de la moitié de ses principes actifs ont été perdus au bout de vingt-quatre heures.

5.1.3. La teinture mère

Avant l'interdiction, les teintures de marijuana étaient courantes dans les pharmacies. Dans les temps modernes, bien que peu connus, les teintures retrouvent lentement leur gloire passée. Les teintures mères sont obtenues à partir de plantes séchées. La première opération consiste à ne garder que les feuilles et les fleurs. La teinture mère est obtenue en mélangeant la plante séchée avec 40% à 90% d'éthanol.

5.1.4. Le maajoun

Il est fabriqué en ajoutant des quantités variables de miel, d'amandes et de pistaches broyées, de farine grillée et d'épices à l'extrait de graisse. Au Maghreb, cette préparation est parfois utilisée pour remplir les dattes Dénoyauté avant.

5.1.5. L'extrait gras (ou beurre de cannabis)

Le THC est insoluble dans l'eau, mais soluble dans les corps gras (et l'alcool). La préparation de préparations alimentaires à base de chanvre implique la préparation d'extraits gras (à partir de beurre ou d'huile de coco) qui sont congelés à basse température, ce qui facilite leur séparation de la plante.

Cet extrait gras peut être utilisé comme base pour une variété de préparations, majoun ou dawamesc, confiserie traditionnelles orientales.

5.1.6. Les brownies

Ce mode de consommation est très courant chez les patients en Amérique du Nord et commence à être implanté dans d'autres pays. En fait, une étude réalisée en 2013 par Hazekamp a estimé que 75,6 % des patients qui consomment du cannabis en Amérique du Nord utilisent la méthode, contre 46,5 % dans le monde. Cependant, le principal problème de ce type de formulation reste l'homogénéisation et la quantification du principe actif dans le gâteau ingéré par le patient. Dans la plupart des cas, ces gâteaux sont achetés directement par les patients dans des lieux spécialisés dans les pays qui autorisent l'usage de cannabis médical, ou préparés par les patients s'ils n'en ont pas la possibilité. Certaines associations d'aide aux patients proposent des recettes, mais en raison de la variété du cannabis, celles-ci sont très approximatives. L'association recommande de commencer par une faible dose et de prendre

une demi-dose une heure plus tard si l'effet attendu est insuffisant.

Aux États-Unis, plusieurs femmes, dont Mary Jane Rathbun, surnommée "Brownie Mary", ont défrayé la chronique en fabriquant des cookies au cannabis distribués aux patients à des fins thérapeutiques. Brownie Marie, décédée en 1999, est devenue célèbre à San Francisco pour avoir distribué de brownies aux malades du SIDA (elle a persévéré malgré trois arrestations par la police fédérale). [30]

5.2. L'inhalation

C'est la façon la plus courante de consommer de la marijuana aujourd'hui. Commençant au Mexique, la coutume de fumer de la marijuana pure s'est propagée aux États-Unis et au Canada. D'autre part, le kief traditionnel au Maghreb est un mélange de tabac râpé et de cannabis fumé à la pipe. La pratique de fumer de cannabis et du tabac s'est propagée en Europe depuis l'Afrique du Nord.

5.2.1. Le joint

On prend une fleur de cannabis et retirez soigneusement les feuilles et les brindilles, même les branches très fines, et toutes les graines qui peuvent être présentes. L'herbe ou la marijuana est ensuite écrasée et roulée dans une cigarette, un joint. En Europe, les joints contiennent souvent du tabac.

5.2.2 La pipe

La préparation est la même que pour le joint, mais la matière végétale est placée dans un tube avec un petit foyer (pipe), le sepsis. Les pipes à eau, parfois appelées chicha, narguilé ou narguilé, ont l'avantage d'éliminer certaines substances agressives pour les poumons contenues dans la fumée, notamment les cendres et les aldéhydes.

5.2.3. Le vaporisateur

Toutes les fumées contiennent de nombreux composés irritants ou toxiques pour les poumons, c'est pourquoi divers modes d'absorption alternatifs, dont les vaporisateurs, gagnent en popularité. L'évaporateur chauffe la matière végétale préalablement broyée à une température optimale de 178°C. A cette température, il n'y a pas de combustion et donc pas de fumée et donc pas de goudron toxique. Par conséquent, le principe actif n'est pas brûlé, mais "vaporisé", c'est-à-dire transformé en un aérosol inhalable. Le cannabis se prépare comme un

joint ou une pipe, il est broyé en fines particules de même taille avant d'être placé dans le contenant du vaporisateur. La "vapeur" qui en résulte protège l'utilisateur des produits toxiques de la combustion, mais comme cette vapeur est absorbée dans les poumons, son effet est aussi instantané que la fumée.

Quelle que soit la méthode d'inhalation choisie, il convient de noter que l'absorption du principe actif est proportionnelle à la durée pendant laquelle l'utilisateur retient la fumée ou "vapeur" dans les poumons avant d'expirer.

Aujourd'hui, la technologie a permis de fabriquer des vaporisateurs portables petits, efficaces, faciles à utiliser et discrets. Il s'agit d'un stylo vaporisateur.

Cela permet aux consommateurs de cannabis de l'utiliser dans toutes les situations.

L'un des principaux avantages d'un stylo vaporisateur est qu'il peut être utilisé très rapidement. Au lieu d'attendre 2 minutes pour que la chambre de chauffe monte en température, la plupart des vaporisateurs stylos sont prêts en 5 secondes.

II.2. La législation sur l'utilisation du cannabis

1. Situation mondiale

La marijuana (le cannabis) est considérée comme un stupéfiant dans le monde entier. Trois conventions composent son statut. Premièrement, la Convention unique des Nations Unies sur les stupéfiants de 1961, qui traite des plantes et préparations pharmaceutiques.

Le cannabis, la résine de cannabis, ses extraits et ses teintures sont inscrits au Tableau I de la Convention et sont donc reconnus dans le monde entier comme des stupéfiants présentant un risque important d'abus. Sont également répertoriés dans le tableau IV le cannabis et ses résines, qui ont un fort potentiel d'abus, des effets nocifs importants, mais aucune valeur thérapeutique apparente. Par la suite, en 1971, la Convention sur les substances psychotropes (centrée sur la molécule), également élaborée par les Nations Unies (l'ONU), a classé les isomères du THC dans le tableau I comme ayant un potentiel d'abus, présentant un risque grave pour la santé publique et ayant une faible valeur thérapeutique, et le dronabinol (Delta-9 THC) dans le tableau II en tant que substance ayant les mêmes caractéristiques mais avec une valeur thérapeutique faible ou modérée. Enfin, la Convention des Nations Unies contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes de 1988 renforce les deux premières conventions et renforce la coopération internationale dans la lutte contre le trafic. Le cannabis a ensuite été interdit dans le monde entier au même titre que la cocaïne ou l'héroïne par exemple [31] [32] [33].

Au fil du temps et des recherches sur ce dernier, certains pays ont commencé à changer d'avis. Différents statuts du cannabis ont ensuite émergé dans le monde (tableau 2). Premièrement, la consommation et/ou la culture du cannabis est encore officiellement illégal, mais tolérée ou punie beaucoup moins. Par exemple, ces sanctions peuvent être de simples amendes, des travaux d'intérêt général. Cette dépénalisation est destinée à un usage à petite échelle et s'adresse donc en priorité aux consommateurs privés. Les trafiquants ne sont pas concernés par cette dernière. Cela pourrait être la première étape avant la légalisation. La légalisation a deux aspects : la légalisation à des fins thérapeutiques ou la légalisation à des fins récréatives. La plupart du temps, la légalisation de l'usage récréatif suit ou coïncide avec la légalisation de l'usage thérapeutique. Selon les États, ces légalisations peuvent être partielles ou totales [34].

En 2016, face à ces changements majeurs, l'Assemblée générale de l'ONU a reconnu l'échec d'une lutte de 40 ans contre la drogue, s'interrogeant sur les aspects purement oppressifs censés tarir l'offre en luttant contre les trafics. En décembre 2018, au siège de l'ONU à Vienne, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a présenté ses conclusions sur l'évaluation du cannabis. Malgré sa nouvelle prise de conscience du sujet, elle n'a pas revisité ce dernier depuis 1954. Par conséquent, il a subi un véritable examen scientifique pour changer son statut international dépassé. Les résultats de l'évaluation ont été présentés lors de la réunion de haut niveau de l'ONU sur la politique en matière de drogue. Le tout sera présenté aux 187 états signataires de la Convention de 1961. Les Nations Unies (l'ONU) auront jusqu'en mars 2019 pour réévaluer la classification du cannabis et élaborer une stratégie pour ce dernier pour les années à venir. Au même moment, se tenait la Conférence internationale sur les politiques publiques en matière de cannabis. Cet événement rassemble un large éventail de participants (entrepreneurs, investisseurs, chercheurs, experts, étudiants, législateurs...) pour explorer les politiques possibles auxquelles les conclusions de l'OMS pourraient conduire et examiner les implications de l'état d'avancement des objectifs de développement durable à l'horizon 2030. [35] [36]

Tableau IV. Législation du Cannabis en fonction des pays [2].

Situation	Pays
Législation totale de l'usage récréatif	Canada, Uruguay
Législation partielle de l'usage récréatif	Afrique du Sud, Espagne, États-Unis, Inde, Jamaïque, Népal
Législation totale ou partielle de l'usage thérapeutique	Allemagne, Argentine, Australie, Autriche, Belgique, Bolivie, Brésil, Cambodge, Canada, Chili, Colombie, Costa Rica, Croatie, Danemark, Estonie, Équateur, Espagne, États-Unis, Finlande, France, Grande-Bretagne, Grèce, Hongrie, Irlande, Israël, Italie, Jamaïque, Lituanie, Luxembourg, Macédoine, Malte, Mexique, Moldavie, Norvège, Nouvelle-Zélande, Paraguay, Pays-Bas, Pérou, Pologne, Porto Rico, Portugal, République tchèque, Roumanie, Saint-Marin, Slovénie, Suède, Suisse, Turquie, Uruguay

2. La législation du cannabis au Maroc

Selon l'Office des Nations Unies contre la drogue et le crime (ONUDC : Office des Nations Unies contre la drogue et le crime), le Maroc est le premier producteur et exportateur mondial de cannabis. Il contient également probablement et assez logiquement l'une des plus grandes régions de cannabis au monde [39]. Selon l'Office des Nations Unies contre la drogue et le crime, la superficie récoltée pour le cannabis au Maroc était de 134 000 hectares en 2000, soit 1,48 % des terres arables du pays. Selon les rapports, environ 3 070 tonnes de cannabis ont été produites à partir de la récolte de chanvre cette année-là. Certes, la culture du cannabis a décliné depuis : 72 500 hectares (1 066 tonnes de cannabis) en 2005, après 15 160 hectares éradiqués par les autorités marocaines. [39] Pourtant, bien que l'environnement au Maroc soit très différent de la production d'opium en Afghanistan ou encore de la production de coca en Colombie, le cannabis occupe toujours un vaste territoire : en fait, il n'y a pas de conflit armé là-bas. La monarchie chérifienne est remise en question sur le contrôle territorial politique, ne laissant ainsi aucune explication quant à la spécialisation de ces zones dans la production agricole illégale. [39]

Aujourd'hui, le Maroc a ratifié une nouvelle loi autorisant la culture du cannabis dans certaines régions connues pour ce type de culture, à des fins médicales, ainsi que pour tenter de contrôler un marché lucratif qui était entre les mains de trafiquants.

Alors que contient cette loi et comment peut-elle réguler ce marché ?

2.1. Historique

Au Maroc, le cannabis est cultivé et consommé depuis des siècles. L'introduction du cannabis remonte entre le VIIe et le XVe siècle, suite aux conquêtes arabes successives en Afrique du Nord. Au XVIIIe siècle, Les montagnes isolées du Rif au nord du Maroc sont devenues la principale zone de culture. Traditionnellement, l'herbe de cannabis hachée et Mélangée à du tabac râpé, une concoction connue sous le nom de kif - qui signifie "bonheur suprême" - est fumée à la pipe dans un petit bol en argile ou en cuivre appelé sebsi. Le cannabis est aussi traditionnellement utilisé Dans les sucreries (maajoon) et le thé, et dans une moindre mesure à des fins médico-légales et religieuses. Historiquement, les administrations locales percevaient des taxes sur la vente du tabac et du kif, qui étaient transférées au sultan ou au Makhzen, qui en détenait le monopole. [40]



Figure 15. Photo du Sebsi et Kif [40].

À la fin du XIXe siècle, 90 % de la demande française en produits médicinaux (pharmaceutiques) à base de cannabis – qui n'était pas interdit à l'époque – provenait d'importations en provenance du Maroc. Avec l'arrivée des puissances coloniales européennes à la fin du XIXe siècle, un régime de contrôle se développe, qui évolue au fil du temps vers la réglementation, la prohibition et qui finalement ferme les yeux sur la culture du Rif.

Vers 1890, le sultan Moulay Hassan a autorisé la culture du cannabis dans cinq douars (villages) des zones tribales amazighes (berbères) de Ketama, Beni Seddat et Beni Khaled du Rif, tout en restreignant son commerce ailleurs. Malgré une interdiction de culture en 1956 lorsque le pays est devenu indépendant, la région reste aujourd'hui le centre de la culture du cannabis. Les Rifains affirment que le roi Mohammed V a verbalement levé l'interdiction de la zone de plantation historique, mais le gouvernement le nie. [40]

Dans la région aujourd'hui, des champs de cannabis bien entretenus se trouvent sur des pentes en terrasses et restent même ouverts sur les routes principales. Les villageois affirment qu'ils ont été autorisés à cultiver du cannabis en raison d'un dahir (décret) émis en 1935 par les autorités du secteur espagnol du nord du Maroc (1912 56), qui était basé sur un précédent décret de 1917. Selon ce dernier, les kifs seront vendus à la Régie Marocaine des Kifs et Tabacs, une multinationale basée à Tanger contrôlée principalement par des capitaux français, qui acquit le monopole du commerce du cannabis et du tabac au Maroc lors de la Conférence d'Algésiras en 1906 qui visait à déterminer le statut du pays. [40]

En 1912, le pays était divisé en deux régions, l'une sous administration française et l'autre au nord, sous domination espagnole, qui comprenait la zone de culture du cannabis de la région du Rif. L'objectif de L'édit sur la culture, le transport, la vente et la consommation de kif vise à protéger les intérêts du monopole contre les producteurs et vendeurs clandestins. Les agriculteurs comptent sur la Régie pour obtenir l'autorisation de faire pousser leurs récoltes et sont obligés de les expédier vers des usines à Tanger et à Casablanca, Ils ont été convertis pour la vente commerciale aux buralistes. La consommation pose peu de problèmes : Beaucoup de gens fument quelques pipes avec leur café ou leur thé le soir. Une étude des Nations Unies de 1951 rapportait : "Parmi les artisans et les petits commerçants des villes et des cités, ces fumeurs discrets se trouvaient en nombre considérable." [40]

Le statut du cannabis dans le Rif n'est pas incontestable. Durant l'éphémère république du Rif (1923-26) établie par Mohammed ben Abdelkrim, qui avait unifié les tribus amazighes contre l'occupation espagnole, la culture et la consommation de kif étaient interdites. Abdelkrim croit que le cannabis est antithétique à l'Islam (Haram). L'efficacité de l'interdiction n'est pas enregistrée, mais en tout cas, quand Abdelkrim a été vaincu, les autorités espagnoles et françaises ont de nouveau approuvé la culture. Dans les régions sous contrôle français, une "zone de tolérance au nord de Fès" près du Rif a été établie "pour s'adapter au nouvel ordre économique de la tribu" et Contrôler la contrebande de cannabis en provenance de la région espagnole. [40]

La France, en vertu de ses obligations au titre de la Convention de Genève de 1925, a pris un décret en 1932 interdisant la culture du cannabis dans ses régions, sauf pour la Régie autour de Kenitra (Gharb) et Marrakech (Haouz). Bien que l'Espagne ait adhéré à la convention en 1928, la culture du cannabis dans la région Espagne s'est poursuivie et est devenue la principale source de cannabis autorisée pour la région France. Il semble que la réglementation de 1917 ait été facilement contournée et que le kif cultivé dans les régions espagnoles ait largement échappé au monopole de la Régie. Ainsi, en 1935, un décret de la région espagnole restreignit l'aire de culture aux villages d'origine, à savoir les régions de Ketama, Beni Seddat et Beni Khaled. Cependant, les décrets ultérieurs ne mentionnent plus spécifiquement de zones. [40]

En 1954, le protectorat français interdit toute culture. Dans la partie espagnole, un décret de 1954 autorise toujours la culture, la production et la distribution sous licence de monopole, mais le seuil de possession est fixé à 5 kg, sous peine de sanctions administratives. La culture est autorisée dans des villes sans nom avec l'autorisation des autorités locales et des monopoles. En 1956, lorsque le Maroc a obtenu son indépendance et a adhéré aux conventions internationales sur le contrôle des drogues, la prohibition du cannabis a été étendue aux anciens territoires français et espagnol. Cependant, le roi Mohammed V a décidé de tolérer la culture du cannabis dans les cinq Douars historiques, après avoir réprimé une insurrection dans le Rif motivée, entre autres, par l'interdiction de cultiver le cannabis.

2.2. Nouvelle législation

2.2.1. Les motifs de législation

1. A Vienne, le Maroc participe à la 63e session ordinaire de la Commission des stupéfiants des Nations unies (ONU) du 2 au 6 mars. En tant que membre de l'agence onusienne, le Royaume a été invité à voter sur les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (Comité d'experts de la pharmacodépendance) concernant le cannabis. [41]

2. Plus précisément, la délégation marocaine aurait à commenter la reclassification de certains composés dérivés du cannabis. Cette plante contient certaines substances (cannabidiol) dont on sait maintenant qu'elles ont des propriétés thérapeutiques. Ces données ont conduit à une "mise à jour" des tableaux établis par la Convention Unique sur les Stupéfiants de 1961. [41]

"Le Maroc n'a pas d'objection à ces propositions à caractère scientifique. Ce n'est pas politique. Mais le Royaume posera des questions à l'OMS sur les changements de mécanismes de contrôle que ce reclassement apportera", a déclaré le directeur du Centre national de prévention et de recherche sur l'abus des drogues, le professeur Jalal Taoufik. [41]

Parmi ces recommandations, *les "préparations considérées comme du cannabidiol pur (CBD)" ne devraient pas figurer dans les tableaux des conventions internationales sur le contrôle des drogues. Selon les experts de l'OMS, le cannabidiol « ne présenterait aucun problème s'il est associé à un taux maximum de 0,2% de THC. Cette deuxième substance est interdite, mais en dessous de 0,2% elle ne l'est plus », rappelle le Pr. Taoufik. [41]*

"Or, des questions se posent : « Comment déterminer ce taux ? Comment savoir qu'une entreprise qui exporte ce type de produits au Maroc ne dépasse pas ce taux ? Quelles seront les techniques de contrôle, notamment au niveau des douanes ? », S'interroge le même interlocuteur, qui s'exprimait lors de la présentation du dernier rapport de l'Organe international de contrôle des stupéfiants, dont il est membre". [41]

Donc, le premier motif qui a poussé le Maroc à réfléchir de légaliser le Cannabis à des fins médicales est la reconnaissance des effets thérapeutiques que possède la plante Cannabis sativa par la commission des stupéfiants de l'ONU.

3. Le Maroc, premier producteur mondial de cannabis, s'apprête à légaliser son usage thérapeutique avec un cadre légal destiné à permettre au pays de développer la lucrative culture actuellement aux mains des trafiquants. [42]

Le deuxième motif est, Selon le texte, est de « transformer les cultures illicites préjudiciables à l'environnement en activités légales durables qui créent de la valeur et de l'emploi ». [42]

3.2.2 La nouvelle loi

La Chambre des représentants a approuvé le 26 mai 2021 le projet de loi 13-21 relatif à l'usage légal du cannabis, qui a été adopté à la majorité, par la Chambre des conseillers en séance plénière, le mardi 8 juin 2021. Enfin, la loi a été publiée au bulletin officiel le 22 octobre 2021.

Loin de légaliser son usage « récréatif », le texte élaborer par le ministère de l'Intérieur vise à encadrer les activités liées à la culture, la production, la fabrication, le transport, la commercialisation et l'importation et l'exportation de cannabis à des fins médicales et thérapeutiques, tout en étant soumises à des autorisations exclusivement délivrées par une Agence spécialisée. [43]

L'autorisation est valable 10 ans (renouvelable) et est délivrée par l'agence nationale, qui est un organisme public sous la tutelle et le contrôle financier de l'État. Elle est dotée de la personnalité morale et de l'indépendance financière. Ses membres ne sont pas autorisés à exercer des activités en vertu de l'autorisation qu'elle délivre. [43]

Cette dernière peut être retirée à la demande de la personne concernée ou à l'initiative de l'établissement, notamment en cas de cessation d'activité pendant deux années consécutives ou en violation des dispositions du présent texte. [43]

En cas de retrait ou d'expiration de la période de validité, la licence ne peut plus être utilisée. Quiconque persiste à le faire sera puni d'un emprisonnement allant de 3 mois à 2 ans et d'une amende de 5 000 à 100 000 DH. [43]

L'agence est chargée de surveiller le transport (suivre le parcours) du cannabis à chacune de ses étapes (production, transformation, fabrication, commercialisation, exportation

et importation). L'objectif est de s'assurer qu'il n'est pas utilisé sur des circuits illégaux et que le cannabis produit dans des milieux illégaux n'est pas introduit dans ce processus réglementé. [43]

Cette institution donne le pouvoir à ses agents de conduire des investigations et d'effectuer un contrôle des documents et des lieux. [43]

Quiconque les empêche d'accomplir leur mission encourt 6 mois à 2 ans de prison et une amende de 10 000 à 20 000 DH. [43]

De plus, l'agence est représentée par certains de ses membres dans un comité qui est tenu de participer à toutes les livraisons de la coopérative. [43]

Dans ce cas, le représentant de l'agence est chargé de rédiger un rapport, qui fera référence aux informations liées à la livraison (date, lieu, quantité, destination, etc.) et dans lequel sont identifiés les membres de la commission présents ainsi que le transporteur de la récolte. [43]

En cas de doute sur la capacité d'une coopérative à assurer une livraison dans de bonnes conditions, l'Agence peut intervenir directement.

Pour saisir cette opportunité économique et l'activité légale du cannabis, le cadre législatif doit être adopté. En ce sens, le projet de loi élaboré par le ministère de l'Intérieur vient non seulement créer une Agence nationale spécialisée, mais aussi soumettre les activités de culture, production, fabrication, transport, commercialisation, export et import du cannabis à des autorisations qui ne sont délivrées que dans le respect de certaines conditions. Leurs violations sont passibles d'amendes ou jusqu'à 2 ans de prison. [43]

"En effet, la culture du chanvre indien ne sera autorisée que dans certaines zones à déterminer par décret. Elle sera par ailleurs interdite si le THC (tétrahydrocannabinol) contenu dans le chanvre est supérieur au seuil qui sera fixé par une loi organique". (67)

"Pour obtenir des autorisations de culture et de production de cannabis, le demandeur doit être majeur et de nationalité marocaine. Il doit habiter dans l'un des douars dans les provinces où la culture licite du cannabis sera autorisée par décret". [43]

Le demandeur doit également être membre d'une coopérative créée à cet effet conformément à l'article 112.12 de la loi relative aux coopératives. Ce dernier est un intermédiaire entre les cultivateurs de cannabis et les entreprises qui les produisent, les transforment ou les exportent. Elles s'engagent, via des contrats de vente à leur livrer les récoltes des cultivateurs. [43]

Le demandeur doit également posséder un terrain, ou être autorisé (par le propriétaire) à cultiver du cannabis, ou obtenir un certificat de l'administration locale pour exploiter un terrain en conséquence. [43]

En ce qui concerne les licences d'importation et d'exportation de cannabis, en plus des conditions ci-dessus, le demandeur doit également disposer d'une installation de stockage sûre et surveillée. S'il ne le fait pas, il sera passible d'une amende de 20 000 à 100 000 DH. [43]

Les autorisations de transformation, de transport et de fabrication de cannabis et de ses dérivés sont également soumises aux mêmes conditions et aux mêmes risques de sanctions. [43]

En outre, pour obtenir ces autorisations, le demandeur doit être une société de droit marocain disposant de moyens matériels et humains qualifiés et suffisants pour mener à bien ses activités. Il doit également respecter les cahiers des charges établis par les agences nationales spécialisées, qui précisent les conditions de stockage, la protection de l'environnement, les normes techniques et de transport. [43]

Il est à préciser que le projet de loi a été amendé par les deux Chambres. La version finale sera publiée ultérieurement au Bulletin officiel. [43]

Pour rappel, les dispositions du projet de loi règlementent [43] :

- La culture et la production du Cannabis ;
- La création et l'exploitation des plantations de Cannabis ;
- L'exportation et l'importation des graines, des plantules et des produits du Cannabis ;
- La transformation et l'industrialisation du Cannabis ;
- La commercialisation du Cannabis ;
- La prévision des conditions et des modalités d'octroi de l'autorisation, sa durée de validité, ainsi que les motifs de son refus ou son retrait ;
- La prévision des infractions et sanctions en cas d'irrespect des dispositions prévues par le projet de loi ;
- La réglementation de la concentration légale en THC ;
- La création d'une Agence pour la régulation du Cannabis.

La loi comprend 9 chapitres et 56 articles : (Annexes 1 et 2)

2.2.3. Les avantages et impact socioéconomique de la nouvelle loi

Selon le Rapport mondial sur les drogues 2016 publié par l'Office des Nations unies contre la drogue et le crime (ONUDC) basé sur les rapports des États membres pour la période 2009-2014, le Maroc reste le premier producteur mondial de résine de cannabis (hachisch), suivi de l'Afghanistan, suivi du Liban, de l'Inde et du Pakistan. Les autorités marocaines affirment que la superficie cultivée en cannabis dans le pays a diminué de 65 % en une décennie, passant de 134 000 hectares en 2003 à 47 196 hectares en 2013. Ils s'attendent à ce que la superficie soit réduite à 34 000 hectares au cours des cinq prochaines années. [40]

Au cours des 50 dernières années, les cultivateurs de cannabis locaux ont fait preuve d'une résilience remarquable face aux efforts des gouvernements pour éradiquer ou réduire la culture du cannabis. Et d'une capacité remarquable à s'adapter aux conditions mondiales changeantes. [40]

Selon les données citées par le ministère de l'intérieur, quelque 90 000 ménages ou 760 000 Marocains dépendent de la production de cannabis pour leurs revenus, principalement dans les régions du nord du Rif, Al-Hoceima, Chefchaouen et Ouazan. D'autres observateurs estiment que 140 000 cultivateurs sont impliqués dans la culture de la marijuana, et si leurs familles sont incluses, plus d'un million de personnes dépendent de l'économie illicite. [40]

En plus, Le Maroc a reçu des sommes massives d'argent de l'Union européenne (estimées à 50 millions par an) pour un projet de cultures alternatives, mais sans résultats. [48]

L'augmentation rapide de la culture illicite de cannabis dans le Rif au cours des dernières décennies, associée à de mauvaises pratiques de conservation des sols, a porté un coup dur aux forêts déjà menacées et aux écosystèmes fragiles de Rif. [40]

La non-régulation du marché marocain du cannabis a eu des conséquences sociales négatives. Environ 48 000 propriétaires d'agriculteurs ont été arrêtés, ce qui a conduit à la corruption et à la répression. [40]

Afin d'atténuer ces conséquences sociales négatives et donc, après plus de 50 ans de tentatives ratées d'éradiquer ce qui est la seule option économique viable dans les régions du Rif, Le Maroc a pensé de créer cette nouvelle loi qui cherche à créer un modèle de développement durable qui inclurait la culture du cannabis en l'absence d'autres alternatives économiques claires pour la région du Rif.

Cette loi prévoit des privilèges notamment :

- Restaurer la quantité d'hectares cultivés après qu'elle ait diminué en raison de l'interdiction pendant les années précédentes,
- Encadrer l'agriculture pour les agriculteurs en ce sens qu'ils peuvent travailler en toute sécurité.
- Tenter de trouver un type spécifique, auprès des autorités concernées de l'Agence nationale, qui soit adapté à l'environnement et préserve la qualité des sols.
- Contrôle par l'État de la souche de plante et de sa concentration en THC, du transport, du stockage et de l'exportation de la plante ou de son utilisation nationale dans la fabrication de médicaments ou de cosmétiques. De cette manière, l'État peut bénéficier des revenus d'un grand marché, qui était entre les mains des trafiquants, par le biais des impôts

2.2.4 Défis de la nouvelle législation

Trois grands défis rencontrent cette loi :

- 1- Est-ce que cette loi réussira-t-elle à interdire totalement le commerce illégal. Certains craignent que cette loi va ouvrir la voie à des usages illégaux comme l'augmentation de la consommation récréatif chez les jeunes et l'augmentation des trafiquants, en plus, toutes les expériences, notamment dans des pays comme les Caraïbes ou la Jamaïque, montrent très clairement que la légalisation a ses limites, malgré le marché est porteur, il faut lutter contre la production illicite, sinon on crée un second parallèle au marché illicite, le cannabis est la première drogue psychoactive consommée dans le monde, on parle de 180 millions de consommateurs toutes catégories confondues, Le marché du cannabis est déséquilibré, des statistiques montrent que le marché légal rapporte, disons, 14 millions de dollars, tandis que le marché illicite rapporte 140 milliards de dollars. Le marché légal est définitivement en plein essor, et le marché illégal reste très porteur, [48]
- 2- Est-ce que cette loi réussira-t-elle à convaincre les agriculteurs en termes de revenus, car la plupart habitants de ces zones tirent leurs revenus de cette agriculture, en plus c'est un marché qui va générer beaucoup de résistances, beaucoup de polémiques, notamment à Ketama, car il représente l'incertitude, les opérateurs ne maîtrisent pas cette structure légale du marché, ils sont à l'aise avec le marché illégal, D'autant plus que le marché légal exige de nouvelles connaissances et de nouvelles compétences qu'ils ne possèdent pas, le problème est lié à la manière dont il est géré. Quand on parle de légalisation, une bonne communication est nécessaire, j'ai vu des vidéos sur YouTube qui parlent du cannabis, et il y a encore du travail à faire du côté communication du projet de loi, [48]
- 3- Est-ce que les sociétés pharmaceutiques nationales peuvent faire de la recherche sur cette plante ou les choses se limiteront uniquement à l'exportation

II.3. Les médicaments issus du *Cannabis sativa*

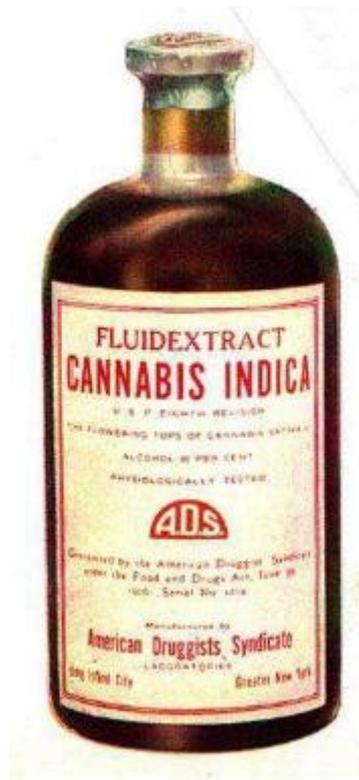


Figure 16. Extrait liquide de cannabis vendu par une pharmacie américaine au début du 20e siècle [50].

La concentration de cannabinoïdes dans la plante de cannabis est fonction de plusieurs facteurs génétiques et environnementaux : Lumière, température, humidité, oxygène, conditions de stockage des échantillons. Ils sont concentrés dans les sommités fleuries (teneur moyenne en THC 10-12%), feuilles (1-2%), tiges et branches moins (0,1-0,3%). [49]

En thérapeutique, les cannabinoïdes peuvent être utilisés de deux manières : en utilisant la plante soit ses dérivés directs (Hachich ou Marijuana) ou extraits de plantes, soit en utilisant les Cannabinoïdes purs. [49]

1. Les formes d'utilisations du cannabis

Les produits du cannabis utilisés en thérapeutique sont la plante séchée, L'Huile extrait principalement de la plante (Branches et fleurs) ou bien des cannabinoïdes (CBD et THC) extraits de la plante (comme dans le médicament SATIVEX, qu'on va détailler plus tard, qui contient un taux en THC et CBD). Ou de synthèse fabriqués dans les laboratoires pharmaceutiques (comme dans le cas du dronabinol MARINOL®, détaillé plus tard, qui n'est autre que le THC lui-même mais obtenu par synthèse, et non par extrait de plante comme l'est le SATIVEX®. Le cas du nabilone CESAMET®, Détaillé plus tard, est un dérivé de synthèse du THC). [49]

Dans les pays où la marijuana médicale est légale et largement utilisée, les producteurs de marijuana ont vu le jour. A titre d'exemple, on peut citer Bedrocan® aux Pays-Bas et CanniMed® au Canada. Tous ces producteurs de cannabis thérapeutique utilisent la culture en intérieur dans leurs serres pour contrôler au mieux les paramètres de culture. Conditionnement des graines aux plantes sèches, Tout est standardisé pour assurer un produit de haute qualité avec une concentration constante de cannabinoïdes de la production à la production [50].



Figure 17. Serre du Cannabis [2].

Les graines à usage thérapeutique sont bien connues génétiquement et sont sélectionnées en fonction de la concentration de cannabinoïdes requise dans le produit final. Pour chaque culture plantée, une graine est utilisée pour produire la première plante. Ensuite, d'autres plantes sont obtenues par repiquage pour éviter la dérive génétique. Les nouvelles plantes sont placées dans de la laine de roche en attendant la taille nécessaire pour être plantées en pots dans le sol de la serre. Cette culture sous serre permet de contrôler les paramètres environnementaux (humidité, température et lumière) et d'éviter la contamination microbienne. La plante de cannabis est ensuite séchée et les branches et les feuilles sont enlevées. Les fleurs récoltées sont ensuite conditionnées ou leur huile est extraite [50].

Afin de vérifier la qualité, les plantes séchées obtenues sont contrôlées. Ces tests peuvent varier en fonction des normes utilisées en laboratoire (bonnes pratiques de fabrication, normes de qualité) et concernent : l'identification des types de plantes, des micro-organismes, des pesticides, des métaux lourds, des polluants, et du manque de teneur en eau [50].

Les produits obtenus à partir de plantes séchées sont principalement des fleurs de cannabis ainsi conditionnées. Leur différence réside dans leur teneur en CBD et en THC. En effet, la concentration des différentes plantes va déterminer leurs effets et donc leurs indications. Ces fleurs séchées peuvent être conditionnées dans de petits sachets, Canettes, sous forme de cigarettes ou de capsules. Par exemple, nous pouvons constater que Bedroninol® contient 13,5% de THC et moins de 1% de CBD (Bedrocan®), CanniMed 9-9 contient 9% de THC et 9,5% de CBD (CanniMed®), et même Avidekel® en contient 1 % THC et 16 % chanvre CBD [2].

L'extraction de l'huile de cannabis de la plante séchée est assurée par l'une des méthodes les plus utilisées est l'extraction par dioxyde de carbone (CO₂) supercritique.

L'huile produite est fortement concentrée en cannabinoïdes. Par conséquent, il est généralement dilué avec d'autres huiles (telles que l'huile d'amande ou l'huile d'olive) pour obtenir la concentration requise de THC et de CBD. Il est principalement conditionné dans des flacons en verre, mais il peut également se présenter sous forme de capsules molles.

2. Les applications médicales du Cannabis

2.1. Prévention des nausées et vomissements

2.1.1 En chimiothérapies

La recherche scientifique la plus importante sur le THC et les usages thérapeutiques du cannabis est la recherche sur les effets secondaires de la chimiothérapie anticancéreuse. En 2002, des tests sur des animaux ont révélé que le CBD était également bénéfique dans le traitement des nausées. Cela montre que certains cannabinoïdes, dépourvus d'effets psychotropes comme le cannabidiol, pourraient être utilisés contre les nausées liées aux chimiothérapies. En 2002, des expérimentations animales ont montré que le CBD est également bénéfique dans le traitement des nausées. Cela suggère que certains cannabinoïdes non psychotropes (comme le cannabidiol) peuvent être utilisés pour lutter contre les nausées associées à la chimiothérapie. La première étude menée en 1975 a comparé les antiémétiques couramment utilisés avec le THC ; les résultats ont montré que le traitement au THC peut soulager efficacement les nausées pendant la chimiothérapie. Au cours des 20 prochaines années, de nombreuses études ont montré l'efficacité de la thérapie au THC pour réduire les nausées chez les patients recevant une chimiothérapie anticancéreuse. Des effets secondaires sont souvent rencontrés, tels que l'euphorie, les étourdissements, la sédation, la chute de la pression artérielle, les hallucinations et l'anxiété. Ces dernières années, l'importance des cannabinoïdes dans le traitement des nausées associées au traitement du cancer a fortement diminué. En fait, l'utilisation de nouveaux médicaments tels que les antagonistes de la sérotonine 5-HT₃ est plus bénéfique que les produits naturels à base de cannabis. [49] [51] [52]

2.1.2. Associés au VIH

Les patients recevant un traitement antirétroviral et des capsules de dronabinol ou fumant de la marijuana pour soulager les nausées et les vomissements ont considérablement réduit leurs symptômes ; les nausées et les vomissements sont des effets secondaires courants des médicaments antirétroviraux, améliorant ainsi l'observance du traitement [49] [53].

2.2. Traitement de la douleur

On pense que divers cannabinoïdes ont une activité analgésique centrale reconnue, qui est liée à l'inhibition de la transmission GABAergique induite par leur interaction avec les récepteurs CB1. Cette activité est similaire à celle de la codéine, mais toujours inférieure à celle de la morphine. Cependant, les effets du THC peuvent provoquer des troubles de l'humeur, tels que la dépression, en particulier lorsqu'il est administré par voie systémique. L'utilisation de CBD ou de THC topique réduira ces effets iatrogènes tout en maintenant l'activité analgésique. En 2001, l'Association allemande du cannabis médical a mené une enquête et les résultats ont montré que les produits dérivés du chanvre et du dronabinol ont été utilisés avec succès pour traiter diverses maladies : [49] [54] [55] [56] [57]

- arthrose,
- hernie discale,
- fibromyalgie,
- règles douloureuses,
- migraine et autres céphalées,
- affaiblissements musculaires,
- névralgies,
- neurofibromatose,
- douleurs post-zostériennes,
- hernies hiatales,
- lumbago.

2.3. Traitement des pathologies neurologiques

2.3.1. Sclérose en plaques

Une enquête de 1997 auprès de patients atteints de sclérose en plaques. Le cannabis illégal confirme que de nombreux symptômes se sont améliorés, Ceux-ci incluent les crampes, les tremblements, la douleur, les troubles de la sensibilité et l'anxiété. De plus, les

patients signalent une gêne urétrale, une rétention urinaire, Incontinence urinaire et incontinence fécale. Le ECS semble jouer un rôle important dans les troubles de la spasticité ; le corps semble produire et libérer plus d'eCB en réponse à la spasticité. Par conséquent, un apport exogène de THC peut aider à réduire ces crampes. [49]

2.3.2. L'alzheimere

En inhibant l'acétylcholinestérase et en ralentissant l'amylose, le THC peut aider à améliorer les symptômes des patients et ralentir la progression de la maladie d'Alzheimer. Une étude a montré que les cannabinoïdes peuvent protéger les cellules nerveuses des effets toxiques de la -amyloïde. Des dépôts anormaux, également appelés dépôts plaquettaires, sont observés dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Les protéines impliquées dans ces dépôts sont la protéine β -amyloïde et tau. Des niveaux élevés de ces protéines β -amyloïdes dans le cerveau sont susceptibles de conduire à la formation de ces plaquettes, ce qui peut être la cause de lésions cérébrales. [49] [58]

2.3.3. Maladie de Parkinson

Le traitement par la lévodopa provoque souvent, chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, des Troubles du mouvement ; avec l'aide d'un traitement au cannabidiol ou au dronabinol, l'intensité et la durée de ces troubles du mouvement peuvent être réduites. [49] [59]

2.3.4. Epilepsie

Certaines études ont rapporté que, malgré des résultats parfois contradictoires, le CBD peut réduire la fréquence des crises. [49] [60] [61]

2.4. Traitement de l'anorexie

Le THC, comme l'anandamide physiologique, exerce un puissant effet sur l'appétit, correspondant à une forte augmentation de l'appétit, et est généralement décrit chez les fumeurs de cannabis ayant un appétit spécifique pour les sucreries. Le système eCB situé dans l'hypothalamus fait partie d'un système cérébral très complexe Contrôle l'appétit. Par conséquent, il est intéressant de noter que de nombreux récepteurs cannabinoïdes sont situés dans l'intestin, et lorsque la sensation de faim se produit, la quantité d'eCB dans cette zone

augmentera. Par contre, après avoir mangé, Les niveaux d'eCB sont à nouveau normalisés. Ils ne sont pas efficaces dans le traitement des troubles de l'alimentation, mais peuvent être utilisés chez les patients atteints d'une maladie oncologique ou d'une infection avancée par le VIH ou d'une maladie débilitante après la maladie d'Alzheimer. Cette propriété est due à leur effet antiémétique, à leur cinétique digestive et à leur potentiel anxiolytique à faibles doses. C'est l'une des indications du dronabinol. [49] [62] [63]

2.5. Traitement du glaucome

Le premier résultat suggère que l'inhalation de cannabis peut réduire la pression intraoculaire. Le THC réduit la production de liquide intraoculaire, augmente le flux de liquide intraoculaire et maintient la vision ; en fait, les récepteurs cannabinoïdes sont situés sur les vaisseaux sanguins, ce qui a un effet de dilatation sur ces petits vaisseaux sanguins et améliore l'approvisionnement en sang. Ils agissent également comme piègeurs de radicaux libres et antagonistes de la libération de glutamate, protégeant ainsi les nerfs. [64]

2.6. Traitement de l'asthme allergique

Le THC est un bronchodilatateur efficace. À partir du milieu du XIXe siècle, dans le traitement de l'asthme, les préparations à base de cannabis ont occupé une place importante dans la pharmacopée occidentale. À la fin du XIXe et au début du XXe siècle, les cigarettes contre l'asthme, en particulier les cigarettes contenant des produits à base de cannabis (appelées à l'époque chanvre indien) étaient largement utilisées. Dans une étude, 8 patients ont induit une réponse asthmatique et une contraction douloureuse des bronches après inhalation. Dans les dix minutes qui ont suivi l'inhalation de la marijuana, les crampes ont disparu. Cependant, en raison de son effet stimulant sur les muqueuses, il est déconseillé de fumer du cannabis. En revanche, il est plus adapté au thé ou mélangé à des gâteaux. [49] [65]

2.7. Traitement des syndromes inflammatoires

En régulant l'équilibre entre les prostaglandines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires, le cannabidiol peut exercer un effet anti-inflammatoire ; par conséquent, il a un effet protecteur sur l'inflammation cellulaire. En plus de son effet sédatif sur les douleurs abdominales, le cannabis réduit également la dose de thérapie anti-inflammatoire pour les

patients atteints de la maladie de Crohn. Entre 1970 et 1980, les propriétés anti-inflammatoires du THC et des produits dérivés du cannabis ont été testées sur des animaux. En 1973, Sofia et ses collaborateurs ont découvert pour la première fois que dans des modèles animaux, le THC réduisait la réponse inflammatoire de 5 des 11 substances étudiées. Dans l'ensemble, le THC n'est pas aussi efficace que les deux autres anti-inflammatoires (aspirine et cortisone). [49] [66]

D'un autre côté, dans certaines formes d'inflammation, le THC est plus efficace que l'aspirine, et dans un cas, les résultats étaient comparables à la cortisone. De nombreuses études expérimentales ont démontré le potentiel anti-inflammatoire des cannabinoïdes ; cette étude montre que le THC affecte la concentration de globules blancs spécifiques, de cytokines sécrétées par les lymphocytes T et de médiateurs intercellulaires. Ces cytokines agissent comme un messenger du système immunitaire dans certains cas d'allergies et d'inflammations. Le THC réduit la quantité de ces cytokines pro-inflammatoires, telles que le TNF α , en bloquant la sécrétion anormalement élevée de lymphocytes T. Des niveaux excessifs de ces cytokines sont observés dans la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite et l'inflammation intestinale chronique, telle que la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn. [49]

Les propriétés anti-inflammatoires du THC-COOH, l'un des principaux métabolites du THC, ont également été démontrées ; son mécanisme d'action est similaire à celui de l'aspirine, bloquant une enzyme appelée cyclooxygénase. Cependant, le rôle du THC-COOH est plus spécifique car il n'inhibe pas toutes les formes de cyclooxygénase, mais seulement celles qui provoquent l'inflammation. C'est pourquoi le THC-COOH ne provoque pas les effets secondaires connus de l'aspirine, qui endommagent les intestins et provoquent des saignements. Le THC est métabolisé dans le foie en son dérivé acide (THC-COOH), et des traces de celui-ci peuvent être trouvées dans l'urine après avoir consommé du cannabis ou du THC. Des essais cliniques sur des dérivés synthétiques du THC-COOH (CT-3 ou acide ajulémique) ont montré que cette substance peut réduire l'inflammation et la douleur chez les patients souffrant d'arthrite. [49]

2.8. Traitement des pathologies cardiovasculaires

Une étude sur des rats qui ont causé un infarctus du myocarde a montré que ces animaux peuvent éviter plusieurs symptômes liés à l'insuffisance cardiaque après avoir pris quotidiennement des cannabinoïdes. La consommation de cannabis induit une tachycardie et une vasodilatation importante, et présente des avantages cardiovasculaires associés au collapsus et à l'ischémie myocardique. Les interactions complexes et parfois conflictuelles entre les récepteurs CB1 et CB2, la fonction plaquettaire, la pression artérielle et la fréquence cardiaque suggèrent que la régulation pharmacologique du système eCB constituera une cible thérapeutique pertinente pour le traitement ou la prévention de l'athérosclérose. [49] [66] [67]

2.9. Traitement en cancérologie

Les effets anti-prolifératifs des dérivés du cannabis ont été confirmés dans des modèles animaux et des cultures cellulaires. De plus, chez l'homme, le THC peut provoquer la mort autophagique des cellules malignes qui conduisent au cancer du cerveau (gliome). [49] [68] [69]

3. Les médicaments existants issus du Cannabis

Parmi les formes d'utilisations du cannabis en thérapeutiques, les cannabinoïdes synthétique, cette découverte a fait sensation dans les laboratoires de l'industrie pharmaceutique et la commercialisation de plusieurs médicaments. : Nous allons présenter en détail ci-dessous les médicaments qui existent sur le marché. *SATIVEX®* pour la spatisité, *MARINOL®* *CESAMET®* contre l'anorexie, les nausées et les vomissements et *EPIDIOLEX®* pour les convulsions.

3.1. SATIVEX®



Figure 18. Le médicament SATIVEX® [2].

• **Forme pharmaceutique et composition**

Le THC et le CBD contenus dans le SATIVEX® proviennent des feuilles et des fleurs de la plante de chanvre extraites par CO₂ supercritique. La culture et la production des plantes sont réalisées par des laboratoires de fabrication. Deux plantes ont été cultivées : l'une riche en THC et l'autre riche en CBD. Ces plantes sont ensuite séchées puis extraites pour obtenir leur PA, appelé nabiximols. SATIVEX® est fabriqué par GW Pharma Limited (Royaume-Uni). C'est une solution jaune/marron dans un flacon pulvérisateur. Le flacon échantillon de 5,5 ou 10 ml est en verre ambré de type I et est équipé d'une pompe doseuse. La pompe peut délivrer 100 µL de solution par pulvérisation. Une boîte de SATIVEX® peut contenir plusieurs flacons et peut être conservée entre 2 et 8°C avant ouverture. Il est autorisé au Canada depuis 2005, en Allemagne depuis 2010, en France depuis 2014, en Belgique depuis 2017. [70] [71]

Concernant la quantité de PA, la solution contient 38-44 mg et 35-42 mg de deux extraits de cannabis par ml, correspondant à 27 mg de THC et 25 mg de CBD. Par conséquent, chaque spray contient 2,7 mg de THC et 2,5 mg de CBD. La composition du médicament est expliquée dans le tableau 3 [70].

Tableau V. Composition du SATIVEX® [2].

Composé	Fonction (44) (45)
Nabiximols (THC et CBD)	Principe actif
Éthanol anhydre (effet notoire)	Solvant/conservateur
Propylène glycol	Solvant/conservateur
Huile essentielle de menthe poivrée	Arome

• Indications, modes d'administration et posologies

Le médicament n'a actuellement qu'une seule indication : le traitement de la spasticité modérée à sévère chez les patients atteints de SEP en échec aux thérapies anticonvulsives standard. Le médicament est destiné à être administré par pulvérisation orale chez les patients adultes, et non Recommandé pour les enfants de moins de 18 ans. Chez le sujet âgé, en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, aucune étude clinique n'a été menée. Par conséquent, SATIVEX® doit être utilisé avec prudence. [70]

Chez l'adulte, la posologie doit être ajustée progressivement pour atteindre la dose optimale et limiter les effets secondaires. De plus, le moment de l'administration doit être coordonné avec la prise alimentaire. La dose optimale est obtenue après une période de titration. Cette période de 14 jours comprend une augmentation progressive du nombre de pulvérisations patient, jusqu'à 12 pulvérisations par jour (tableau 4). Il doit y avoir un intervalle de 15 minutes entre chaque pulvérisation. La dose du matin doit être administrée entre le réveil et midi, et la dose de l'après-midi doit être administrée entre 16 heures et le coucher. À la fin de cette période de titration, le patient devrait obtenir un soulagement optimal des symptômes. [70]

Tableau VI. Schéma posologique de SATIVEX® [70].

Jour	Nombre de pulvérisations le matin	Nombre de pulvérisations l'après-midi	Nombre de pulvérisations par jour
1	0	1	1
2	0	1	1
3	0	2	2
4	0	2	2
5	1	2	3
6	1	3	4
7	1	4	5
8	2	4	6
9	2	5	7
10	3	5	8
11	3	6	9
12	4	6	10
13	4	7	11
14	5	7	12

Après la période de titration, l'efficacité du traitement pour le patient doit être évaluée. Le traitement ne doit être poursuivi que lorsqu'il est considéré que le traitement est suffisamment efficace pour le spasme du patient. Dans les essais cliniques, l'amélioration de ce spasme est évaluée par une échelle d'auto-évaluation et doit dépasser 20 % des symptômes avant le début du traitement. Si le traitement s'avère efficace, commencez la période d'entretien par des contrôles réguliers de l'efficacité. Pendant cette période, les patients doivent vaporiser tout au long de la journée pour maintenir la dose optimale. Cependant, si sa pathologie ou son traitement change ou si des effets indésirables surviennent, il peut s'y adapter. La dose optimale médiane dans les essais cliniques est de 8 pulvérisations par jour [70].

• **Contre-indications, précaution d'emploi et interactions**

- Pour les personnes allergiques aux cannabinoïdes,
- Pour les personnes qui sont connues pour avoir des antécédents de maladie mentale, en particulier la schizophrénie, la psychose et la dépression,
- Suivi particulier pour les patients atteints de maladies cardiovasculaires sévères,
- Convient aux femmes qui allaitent. Il existe également plusieurs précautions d'emploi de ce médicament :
- S'il y a des antécédents d'épilepsie ou de convulsions,
- Surveillance particulière des insuffisances rénales et hépatiques,
- Les femmes et les hommes en âge de procréer utilisent des mesures contraceptives efficaces pendant le traitement et dans les 3 mois suivant l'arrêt du traitement,
- Ne convient pas pour une utilisation pendant la grossesse et l'allaitement.

Concernant les interactions médicamenteuses, le SATIVEX® n'est interdit avec aucunes molécules actives, mais il existe des associations déconseillées :

- Avec des inhibiteurs de l'enzyme CYP450 : itraconazole, macrolides, etc.
- Inducteurs enzymatiques avec CYP450 : rifampicine, millepertuis, etc.
- des sédatifs et relaxants musculaires : baclofène, benzodiazépines, hypnotiques,
- de l'alcool.

• **Effets indésirables**

- Réactions de la muqueuse buccale : douleur, gêne, picotements, dysgueusie... De tels effets indésirables sont très fréquents, surtout en début de traitement.
- Étourdissements et fatigue, surtout en début de traitement et pendant la phase de titration. Quelques rares cas d'évanouissement et de perte de connaissance ont été notés,

- Plus rarement, des troubles mentaux ont été observés : hallucinations, Changements d'humeur, anxiété et même pensées suicidaires : dans ce cas En cas d'arrêt immédiat du traitement,
- Le risque de chutes dues à une diminution de la force musculaire, surtout si le patient prend d'autres relaxants musculaires apparentés, tels que les benzodiazépines,
- Le risque de dépendance au SATIVEX® est nul, et le syndrome de sevrage ne surviendra pas après l'arrêt brutal du traitement.

En général, le médicament est bien toléré et les effets secondaires les plus courants sont l'irritation de la muqueuse buccale, la fatigue et les vertiges, qui disparaîtront rapidement après quelques semaines de traitement. [2]

• Mécanisme d'action et pharmacocinétique

Le THC contenu dans le SATIVEX® est un agoniste des récepteurs CB1 et CB2. Grâce à une action centrale et à une régulation rétrograde de la neurotransmission, ce composé imite les eCB et régule les mouvements, réduisant ainsi considérablement les spasmes et la raideur des membres.

Après la pulvérisation orale, l'absorption est rapide, le composé actif pénètre dans le sang en 15 minutes environ, la tolérance est bonne et l'effet protecteur du CBD a peu d'effet sur l'esprit. La Cmax est atteinte en 45 à 120 minutes. La concentration sanguine varie d'une personne à l'autre, même Au fil du temps, pour un patient donné. Cependant, ces valeurs sont bien inférieures à celles observées après consommation de cannabis. Après absorption, le THC et le CBD passent par le premier canal hépatique et sont stockés dans le tissu adipeux, où ils seront progressivement libérés dans la circulation sanguine à des doses sous-thérapeutiques pendant environ 4 semaines. Le métabolisme se déroule dans le foie et se déroule dans plusieurs réactions complexes : le THC sera spécifiquement converti en 11-OH-THC et THCCOOH. Dans le même temps, le CBD sera converti en 7 OH-CBD. L'élimination par l'urine et les selles, la demi-vie du THC est de 1,94 à 5,25 heures et la demi-vie du CBD est de 5,28 à 9,36 heures. [2]

• Règles de prescription et de dispensation

Le SATIVEX® est un médicament appartenant à la catégorie des stupéfiants, sa prescription et sa délivrance sont donc régies par des règles strictes :

-Prescriptions hospitalières les six premiers mois réservées aux spécialistes :
spécialisé en médecine physique et réadaptation

-La prescription est limitée à 28 jours

-Prescription de sécurité, nombre d'unités posologiques et prescription posologique
Complètement manuel ou écrit par ordinateur

-Renouvellement illimité

-3 jours pour la prescription

- Sauf mention expresse du prescripteur, le chevauchement est interdit.

3.2. MARINOL®



Figure 19. MARINOL® [72].

• Forme pharmaceutique et composition

Le PA de MARINOL® est le dronabinol ou THC synthétique. Ce THC correspond à la même molécule que l'on trouve dans le chanvre, mais est obtenu chimiquement. Le MARINOL® est commercialisé par les laboratoires Abbvie et Unimed Pharmaceuticals Inc. Au Canada, aux Etats-Unis, Afrique du Sud, Australie et disposant d'une ATU nominative en France. Il existe 3 dosages différents, 2,5 mg, 5 mg et 10 mg. Les trois avantages sont sous forme de capsules molles en bouteille. Ce médicament peut être conservé entre 8 et 15°C ou au réfrigérateur. [73]

La composition du MARINOL® est présentée dans le tableau suivant :

Tableau VII. Composition du MARINOL® [2].

MARINOL®	
Composé	Fonction
Solution	
Dronabinol	PA
Huile de sésame	Solvant
Capsule	
Gélatine	Agent gélifiant
Glycérine	Plastifiant
Dioxyde de titane	Colorant
Oxydes de fer	Colorant

• Indications, modes d'administration et posologies

Le MARINOL®, administré par voie orale, est indiqué chez l'adulte pour le traitement des nausées et vomissements associés à la chimiothérapie anticancéreuse chez les patients n'ayant pas suffisamment répondu aux traitements antiémétiques conventionnels. Il est aussi indiqué pour le traitement de l'anorexie associée à une perte de poids chez les patients atteints du SIDA.

• Posologie

Pour les nausées et vomissements (Tableau VIII), il est recommandé de prendre la dose initiale 1 à 3 heures avant la chimiothérapie. Après la chimiothérapie, donnez la même dose toutes les 2 à 4 heures jusqu'à atteindre 4 à 6 doses par jour. Pour les personnes âgées, afin d'éviter l'influence du système nerveux central, la moitié de la dose initiale peut être administrée avant la chimiothérapie. Dans tous les cas, la première dose doit être administrée à jeun au moins 30 minutes avant le repas, et ce temps doit être maintenu pour chaque nouvelle cure de chimiothérapie. La posologie peut ensuite être ajustée en fonction du soulagement des symptômes et de la tolérance du patient. Elle augmentera par paliers de 2,5 mg/m², sans dépasser la dose maximale possible, en tenant compte du fait que l'effet sur le SNC est dose-dépendant. [2] [73]

Tableau VIII. Posologie Pour les nausées et vomissements [2].

Avant la chimiothérapie	Après la chimiothérapie	Dose maximale
5 mg/m ²	5 mg/m ² , 4 à 6fois/jour	15mg/m ² , 4à 6fois/jour

La posologie de l'anorexie liée au SIDA (tableau IX) est la suivante : Au début du traitement, la dose la plus faible est fixée deux fois par jour, une heure avant le déjeuner et le dîner. Pour les patients qui ne tolèrent pas cette dose, Elle peut être réduite à une fois par jour, une heure avant le dîner ou avant le coucher. En effet, les effets secondaires possibles sur le SNC dépendent de la dose et diminuent avec l'administration ultérieure. La plupart des patients répondent à cette dose. Mais si vous avez besoin d'un effet thérapeutique plus important, vous pouvez augmenter la quantité de PA par dose. Dans le cas de ne pas dépasser la dose maximale, elle doit être progressivement augmentée pour éviter les effets secondaires.

Tableau IX. Posologie pour le traitement de l'anorexie induite par le SIDA [2].

Posologie initiale	Avant le déjeuner	Avant le dîner	Maximale par jour
	0-2.5 mg	2.5 mg	5 mg
Posologie d'entretien	Avant le déjeuner	Avant le dîner	Maximale par jour
	2.5-5 mg	5 mg	20 G

• Contre-indications et interactions

MARINOL® est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'allergies aux cannabinoïdes ou chez ceux qui sont allergiques à l'huile de sésame.

Les interactions : les interactions sont résumés dans le tableau suivant d'après Unimed pharmaceuticals inc.

Tableau X. Interactions médicamenteuses du dronabinol [5].

Prise concomitante avec :	Effet pharmacologique :
Amphétamines, cocaïne, sympathomimétiques	Risques d'hypotension et de tachycardie augmentés
Atropine, scopolamine, antihistaminiques et Anticholinergique	Risques de tachycardie et de somnolence augmentés
Amitriptyline, amoxapine, desipramine, et antidépresseurs tricycliques	Risques d'hypotension, de tachycardie et de somnolence augmentés
Barbituriques, benzodiazépines, éthanol, lithium, opioïdes, buspirone, antihistaminiques, myorelaxants et autres dépresseurs du SNC	Risque d'effets dépresseurs de SNC et de somnolence augmentés
Disulfiram, fluoxétine	Réactions hypomaniaques réversibles
Théophylline	Augmentation du métabolisme
Alcool	Augmente le risque de modification de l'humeur

• Mécanisme d'action et pharmacocinétique

Le dronabinol est un agoniste des récepteurs CB1, tel que le THC, qui a un effet dose-dépendant sur l'appétit, l'humeur, la mémoire et la perception des patients. Il a également une activité sympathomimétique et peut provoquer une tachycardie et une hypotension orthostatique. Après administration orale, le délai d'apparition est de 0,5 à 1 heure, et l'effet maximal est atteint 2 à 4 heures après l'ingestion. La durée des effets mentaux est de 4 à 6 heures, mais la stimulation de l'appétit dure en moyenne 24 heures ou plus.

La pharmacocinétique de ce médicament est similaire au THC naturel. Après une seule administration orale, 90 à 95 % de la dose est absorbée. Après le premier passage hépatique, il reste encore 10 à 20 % de la dose. Les pics de concentration de THC synthétique et de 11-hydroxy-THC apparaissent entre 0,5 et 4 heures. La prise de dronabinol avec de la nourriture augmentera l'absorption et retardera l'apparition des pics de concentration. Le volume de distribution est de 10 L/kg et le taux de liaison aux protéines est de 97 %. Semblables à la marijuana, ce PA subit un métabolisme hépatique et une élimination des matières fécales et des urines, et le taux de clairance varie considérablement, environ 0,2 L/kg.h. [2] [73]

• Effet indésirables et précaution d'emploi

Tableau XI. Effets indésirables fréquents du MARINOL®.

Localisation	Effet indésirable
Général	Fatigue
Cardiovasculaire	Palpitations, tachycardie, vasodilatation, rougeur faciale
Gastro-intestinal	Douleurs abdominales, nausée, vomissements
SNC	Vertiges, euphorie, réaction paranoïaque, somnolence, Pensée anormale, amnésie, anxiété/nervosité, ataxie, confusion, dépersonnalisation, hallucination

En tant que THC synthétique, le dronabinol a les effets psychoactifs du cannabis, il peut donc entraîner un risque d'abus et de dépendance.

Il n'est pas recommandé de prescrire MARINOL® dans les conditions suivantes :

- Insuffisance hépatique ou rénale sévère
- Maladie cardiovasculaire sévère mal contrôlée
- Histoire psychiatrique
- Moins de 18 ans
- Enceinte, allaitante ou souhaitant devenir enceinte (une contraception fiable est recommandée)

Les patients prenant MARINOL® ne doivent pas conduire, utiliser des machines de construction ou s'engager dans des activités qui peuvent être dangereuses pour eux-mêmes ou pour les autres jusqu'à ce qu'ils puissent tolérer les effets secondaires possibles du dronabinol.

• **Toxicité**

Au cours des essais précliniques et cliniques, aucun effet tératogène, cancérigène, mutagène ou dommageable au sperme dépassant la dose thérapeutique n'a été prouvée. Concernant les intoxications aiguës au MARINOL®, la méthode de traitement est la même que celle des intoxications au cannabis, c'est-à-dire surveillance et traitement symptomatique.

[5]

3.3. CESAMET®

Le PA de CESAMET® est légèrement différent du dronabinol ou du THC natif (Figure 24). C'est un analogue du THC appelé nabilone. CESAMET® se présente sous forme de gélules Conditionné en bouteille. Chaque gélule contient 1 mg de nabilone. Ce médicament doit être conservé à température ambiante. Il est commercialisé par les laboratoires Valeant Pharmaceuticals North America au Canada, aux États-Unis, au Mexique, au Royaume-Uni et en Espagne. [71]

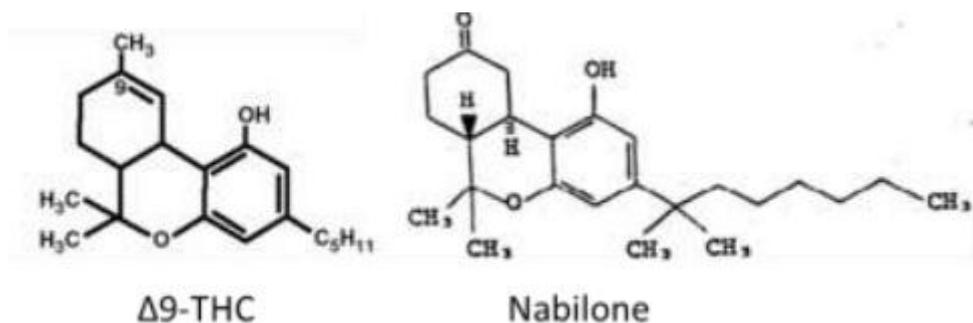


Figure 20. Le THC ou dronabinol et son analogue, le nabilone [2].

Tableau XII. Composition du CESAMET®[2].

Cesamet®	
Composé	Fonction (45)
<i>Poudre</i>	
Nabilone	PA
Povidone	Diluent/Liant
Amidon de maïs	Diluent/Liant

• Indications et pharmacologie :

CESAMET® est indiqué pour les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie chez les patients adultes recevant une chimiothérapie qui n'ont pas répondu au traitement conventionnel de première intention. L'administration orale du produit était presque complète (95%), mais il a subi un premier passage important dans le foie, ce qui a réduit sa biodisponibilité 20 %. Son action débute en 60 à 90 minutes et sa concentration plasmatique maximale est atteinte en 2 heures. [2]

• Posologie :

La dose habituelle est de 1 à 2 mg deux fois par jour. Pour minimiser les effets secondaires, il est recommandé de commencer par de petites doses, Augmentez ensuite la dose si nécessaire. La veille de la chimiothérapie, une dose de 1 à 2 mg peut être administrée le soir au coucher.

Le jour de la cure, la première dose doit être administrée 1 à 3 heures avant le début de la cure et peut ensuite être renouvelée 2 fois par jour pour un total de 6 mg maximum.

Nous pouvons continuer à utiliser la dose de 2 mg jusqu'à 3 fois par jour pendant 48 heures après la guérison. Après guérison, la dose est réduite à 1 à 2 mg deux fois par jour. [5]

• Contre-indication et effets secondaire :

Contre indiqué en cas d'antécédente d'hypersensibilité aux cannabinoïdes.

L'organisation des effets indésirables est par fréquence décroissante de survenue .ils ont été listés par le fabricant sans préciser le degré d'imputabilité du CESAMET* vis-à-vis de ces symptômes

Tableau XIII. Les effets indésirables du CESAMET® [5].

Système impacté	Effets
Sang et cellules sanguines	Anémie
Système cardiovasculaire	Hypotension orthostatique, hypotension, tachycardie, syncope, palpitations, bouffées de chaleur, hypertension, arythmie, AVC
Vision et ouïe	Trouble de la vision, sensation d'oreilles bouchées, irritation oculaire, sécheresse oculaire, troubles de l'équilibre, tinnitus, amblyopie, gonflement des yeux, dilatation pupillaire, photophobie
Appareil digestif	Sécheresse buccale, nausée, anorexie, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, constipation, aphtes, irritation buccale, gastrite, dyspepsie
Appareil urinaire	Augmentation ou diminution de la diurèse, rétention urinaire, augmentation de la fréquence mictionnelle
Infections	Infections bactériennes
Système musculo-squelettique	Douleurs musculaires, douleurs de dos, douleur du cou et des articulations
Système nerveux	Somnolence, vertiges, ataxie, sédation, hallucination, paresthésie, trémor, troubles de la mémoire, troubles de la perception, convulsions, dystonie, engourdissement, akathisie, euphorie, trouble de sommeil, dépression, confusion, désorientation, dépersonnalisation, trouble de la parole, rêves anormaux, insomnie, troubles de l'humeur, état d'ébriété, paranoïa, apathie, phobies, troubles émotionnels, hyperactivité
Appareil respiratoire	Dyspnée, pharyngite, congestion nasale, gonflement de la langue, gorge sèche, nez sec, Epistaxis, toux, changement de voix, douleur thoracique
Peau	Sécheresse cutanée, photosensibilité, prurit, rash et réactions allergique

Les effets de CESAMET* peuvent persister pendant une période variable et imprévisible après administration orale. Les effets indésirables psychiatriques peuvent persister pendant 48 à 72 heures après l'arrêt du traitement.

- CESAMET* a le potentiel d'affecter le système nerveux central, ce qui peut se manifester par des étourdissements, de la somnolence, de l'euphorie (sensation d'euphorie), de l'ataxie, de l'anxiété, de la désorientation, des hallucinations et de la psychose.

- Étant donné que CESAMET* peut provoquer une tachycardie et une hypotension orthostatique, il doit être utilisé avec prudence chez les personnes âgées et Patients souffrant d'hypertension artérielle ou de maladies cardiaques.
- En raison des différences individuelles dans la réponse et la tolérance aux effets de CESAMET*, les patients doivent être sous la surveillance d'un adulte responsable, en particulier lors de l'utilisation initiale et ultérieure de CESAMET* lors de l'ajustement posologique.
- Les patients recevant CESAMET* doivent être spécifiquement avertis de ne pas conduire, faire fonctionner des machines ou s'engager dans une activité dangereuse pendant qu'ils reçoivent CESAMET*.
- CESAMET* ne doit pas être pris avec de l'alcool, des sédatifs, des hypnotiques ou d'autres substances psychoactives car ces substances peuvent potentialiser les effets du nabilone sur le système nerveux central.

• **Intéactions médicamenteuses et Toxicité :**

Tableau XIV. Interactions médicamenteuses du CESAMET® selon Valeant pharmaceuticals [5].

Prise concomitante avec :	Effet pharmacologique :
Amphétamines, cocaïne et autres sympathomimétiques	Risques d'hypertension et de tachycardie majorés Possible cardiotoxicité
Atropine, scopolamine, antihistaminiques et autres anticholinergiques	Risque de tachycardie fortement majoré et somnolence
Amitriptyline, amoxapine, désipramine et autres antidépresseurs tricycliques	Risques d'hypertension, de somnolence et de tachycardie majorés
Barbituriques, benzodiazépines, éthanol, lithium, opioïdes, buspirone, myorelaxants et autres dépresseurs du système respiratoire	Majoration de la dépression respiratoire et somnolence
Disulfran, fluoxétine	Réactions hypomaniaques réversibles
Opioïdes	Tolérance croisée et action potentialisée
théophylline	Augmentation du métabolisme de la théophylline
Alcool	Augmente le risque de modification de l'humeur

Au cours des essais précliniques et cliniques, aucun effet tératogène, mutagène ou interférant sur la spermatogenèse n'a été observé à des doses supratherapeutiques.

Cependant, aucune étude sur les effets cancérigènes à long terme n'a été réalisée.

Concernant l'intoxication au CESAMET®, elle est traitée de la même manière que l'intoxication au cannabis, c'est-à-dire un traitement symptomatique.

3.4. EPIDIOLEX®

Actuellement, un seul médicament à base de cannabinoïdes est disponible pour les convulsions subies pendant les crises d'épilepsie. Le médicament, EPIDIOLEX®, contient du CBD (Figure 25). Il vient d'être commercialisé au Etats unies après approbation par FDA en 2018. Il est disponible en France sous Autorisation Temporaire d'Utilisation personnelle. [2] [75]



Figure 21. EPIDIOLEX® [75].

• Forme pharmaceutique et composition

Le CBD contenu dans EPIDIOLEX® est comparable au CBD du chanvre, mais produit chimiquement. Il se présente sous la forme d'une solution buvable limpide, incolore à jaune à une concentration de 100 mg/mL. Ce médicament est conditionné dans un flacon en verre ambré de 100 mL avec une seringue doseuse. Il peut être conservé à température ambiante. Sa composition est indiquée dans le tableau 9. [2] [76]

Tableau XV. Composition qualitative d' EPIDIOLEX® [2].

Composés	Rôle
CBD	PA
Huile de sésame	Solvant
Alcool déshydraté	Solvant
Sucralose	Édulcorant
Arome de fraise	Arome

• **Indication, Posologie et mode d'administration**

EPIDIOLEX® est indiqué pour le traitement des convulsions associées au syndrome de Lennox-Gastaut ou au syndrome de Dravet chez les patients âgés de 2 ans et plus. Ce médicament est destiné à une administration orale à l'aide de la seringue fournie dans l'emballage. Pour limiter les effets indésirables et atteindre des concentrations suffisantes pour soulager les crises, la dose d'EPIDIOLEX® doit être augmentée progressivement en début de traitement. Par conséquent, la dose initiale est de 2,5 mg/kg deux fois par jour pour un total de 5 mg/kg/jour. Après une semaine de traitement, cette dernière peut être doublée jusqu'à un total de 10 mg/kg/jour. Il s'agit de la dose d'entretien standard. Si des patients nécessitent une réduction des crises plus importantes, ils peuvent augmenter la dose à 10 mg/kg deux fois par jour par paliers hebdomadaires de 2,5 mg/kg par prise. La dose maximale de 20 mg/kg/jour procure un soulagement significatif des crises, mais provoque bien sûr plus d'effets secondaires. Par conséquent, un équilibre doit être trouvé entre l'efficacité et les effets secondaires. Si le traitement par EPIDIOLEX® doit être arrêté ou suspendu, la dose doit être diminuée progressivement pour éviter une augmentation de la fréquence des crises. Les patients insuffisants hépatiques doivent ajuster la dose en fonction de la sévérité de la maladie. Un ajustement posologique peut également être effectué chez les patients âgés. [77]

• Contre-indication et interactions

Le médicament est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité au CBD ou aux excipients contenus dans la solution. Les données sont insuffisantes pour tirer des conclusions sur les risques pendant la grossesse. De même, il n'y a pas de données sur le passage du CBD dans le lait maternel. Enfin, il n'existe pas d'études sur les enfants de moins de 2 ans. [76]

EPIDIOLEX®, comme tout cannabinoïde, est métabolisé, il interagit donc avec tous les inducteurs et inhibiteurs du CYP450, ainsi qu'avec les substrats du CYP450. Cela peut entraîner une augmentation ou une diminution des doses d'EPIDIOLEX® ou de substrat, et donc plus ou moins d'efficacité et d'effets secondaires. Les patients souffrant de problèmes hépatiques doivent être étroitement surveillés. En fait, EPIDIOLEX® peut endommager les cellules hépatiques par une augmentation très importante des enzymes hépatiques. Ce phénomène s'est également produit lors de l'administration concomitante de valproate et de clobazam. De plus, les dépresseurs du SNC, l'alcool ou certaines activités (conduite automobile) doivent être évités en raison des effets sédatifs et somnolents très prononcés d'EPIDIOLEX®. Enfin, les antiépileptiques en général et l'EPIDIOLEX® augmentent le risque d'idées ou de comportements suicidaires. [2]

• Pharmacodynamie et pharmacocinétique

À ce jour, il n'existe aucune donnée sur le mécanisme d'action des effets anticonvulsivants du CBD. Par conséquent, son mécanisme chez l'homme reste inconnu et ne semble pas être lié à des interactions avec les récepteurs cannabinoïdes. Cependant, dans les études cliniques comparées au placebo, pour les deux syndromes (Lennox Gastaut et Dravet), des réductions des crises ont été observées au cours des 4 premières semaines de traitement, et l'effet a persisté pendant le test de 14 semaines. Cette réduction était significativement plus importante que le placebo. [2]

Des pics d'absorption du CBD entre 2,5 et 5 heures. La Co-administration avec de la nourriture augmente l'absorption du CBD. Avec un volume de distribution apparent d'environ 20 000 à 40 000 L, le CBD et ses métabolites sont fortement liés aux protéines plasmatiques

(94 %). EPIDIOLEX® subit un fort métabolisme hépatique avant d'être éliminé en grande partie dans les selles et en plus faible proportion dans les urines. [2]

• **Effets indésirables**

Les effets indésirables provoqués par EPIDIOLEX® sont importants. Les événements les plus fréquemment rapportés (au moins 10 % de survenu) au cours des essais cliniques étaient la somnolence, la diminution de l'appétit, la diarrhée, l'élévation des transaminases, la fatigue, les malaises, l'insomnie, les troubles du sommeil et la mauvaise qualité du sommeil, et les infections. Les effets les plus graves sont ceux qui nécessitent des précautions particulières. Il s'agit de lésions des cellules hépatiques, la somnolence et la sédation, de comportements suicidaires et de réactions d'hypersensibilité. Diverses études ont montré que des doses thérapeutiques ou supratherapeutiques de CBD n'entraînaient pas de risques d'abus ou de dépendance. Pas de syndrome de sevrage observé, donc pas de dépendance physique non mis en évidence. [2] [76]

*Partie
pratique*

III. Partie deux : Travail pratique « contribution à l'étude phytochimique des fruits de trois souches du Cannabis au Maroc »

I. Introduction

L'objectif de ce travail consiste à la contribution à l'étude phytochimique des fruits de trois souches *Cannabis sativa* (Beldiya, Khardala, cricital).

Nous avons réalisé un screening (criblage) phytochimique des principales classes des métabolites secondaire, suivi par l'extraction des Huiles fixes afin de déterminer le rendement de chaque souche. En parallèle, nous avons déterminé la teneur en eau et le taux de germination de chaque échantillon.

II. Matériels et méthodes

II.1. Matériels

II.1.1. Sites de récolte et matériel végétal

Nous avons amené au laboratoire de pharmacognosie de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat 3 souches de fruits de *Cannabis sativa* prélevées à partir de 2 régions du nord du Maroc à l'aide des agriculteurs de la région.

Tableau XVI. Informations sur les trois souches des fruits de *Cannabis sativa var. indica*

Code	souche information	Nom vernaculaire	Région	Climat
C1	Souche 1	Critical	Bab berred (region du Rif)	Froid en Hiver Chaud en printemps et l'été
C2	Souche 2	Beldiya	Bab berred (region du Rif)	Froid en Hiver Chaud en printemps et l'été
C3	Souche 3	Khardala	Sedd alkharoub (Région de larache)	Chaud



Figure 22. Echantillons des fruits de 3 souches de *Cannabis sativa* C1, C2 et C3

II.1.2. Identification

Nous avons utilisé la comparaison de nos fruits avec les photos qui sont présentes dans la pharmacopée marocaine traditionnelle car Il n'existe pas une clef d'identification des fruits de Cannabis.

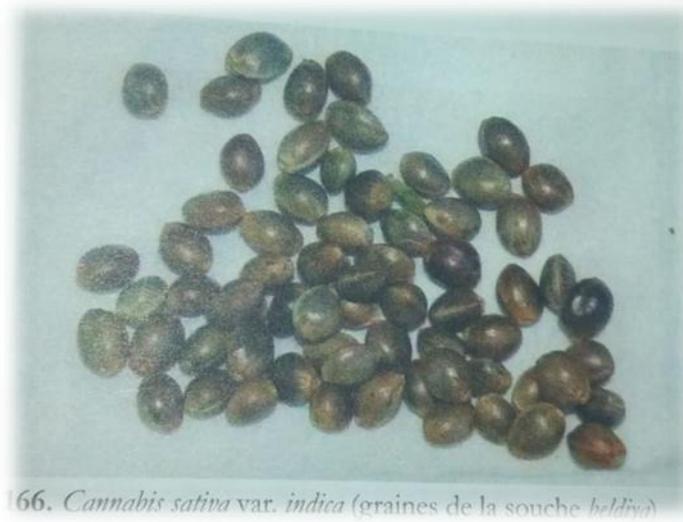


Figure 23. *Cannabis sativa* var. *indica* (feuits de la souche Beldiya, la plus petite) [7].

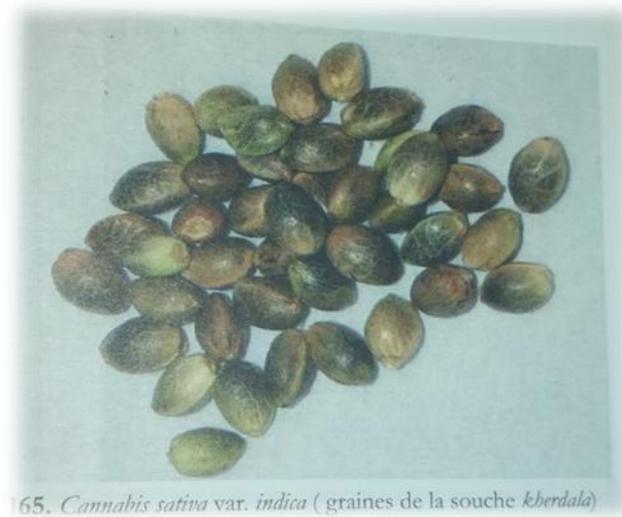


Figure 24. *Cannabis sativa* var. *indica* (fruits de la souche Khardala, la plus grande) [7].

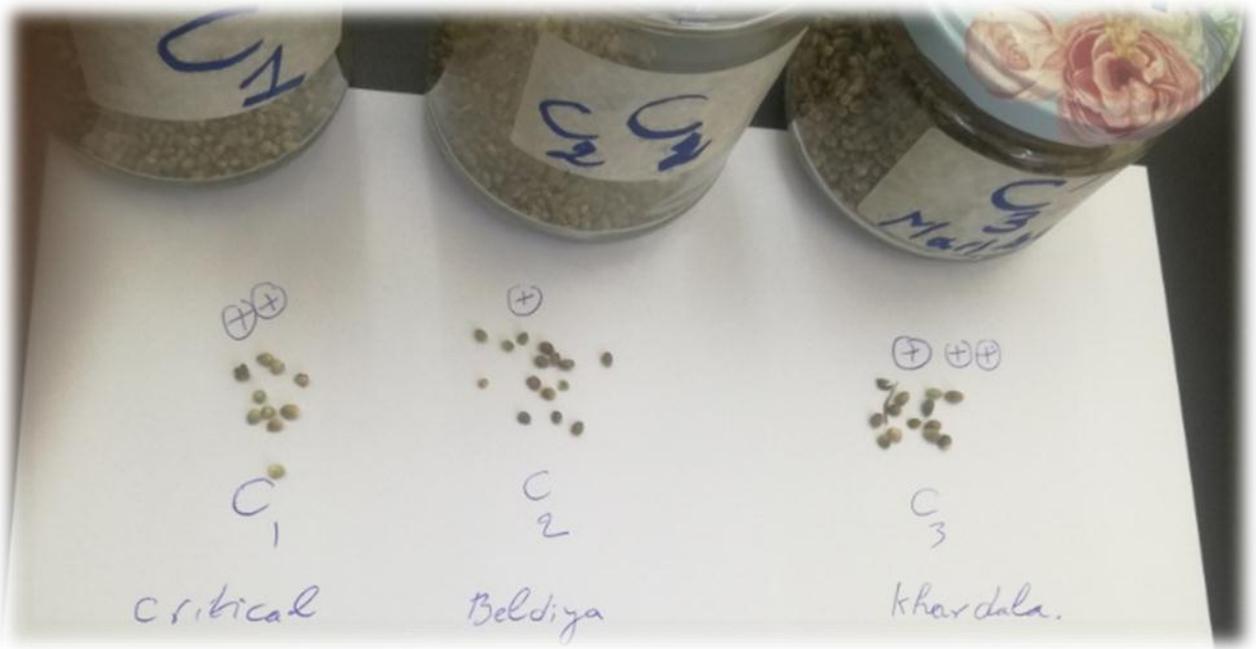


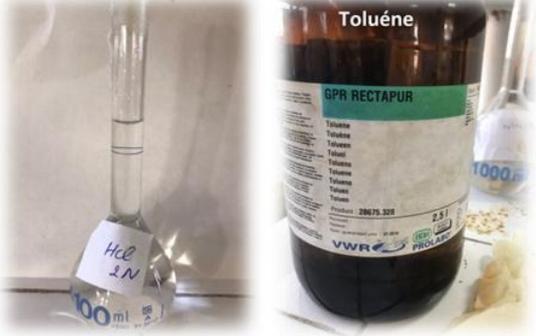
Figure 25. Différence de taille entre les trois souches étudiées

II.1.3. réactifs

Tous les réactifs utilisés durant le travail ont été fournis ou préparés dans le laboratoire de pharmacognosie :

Tableau XVII. Réactifs utilisés pour la recherche des métabolites secondaires

Test	Réactifs
Recherche des Polyphénols	<p>Eau, Acétone et FeCl₃.</p> 
Recherche des flavonoïdes	<p>Éthanol concentré, eau distillé, HCL concentré, Rognure de magnésium.</p> 
Recherche des tanins	<p>Eau, FeCl₃ 2%</p> 
Recherche des	<p>H₂SO₄ 1%, Réactif de Mayer, Réactif de Dragendorff.</p>

alcaloïdes	
Recherche des anthracénosides	<p>HCL 2N, Toluène, NaOH 1N.</p> 
Recherche des coumarines	<p>Eau distillé, ammoniacque 25%</p> 
Recherche des stérols et poly terpène	<p>Ether de pétrole, Anhydride acétique, acide sulfurique</p>
Recherche des quinones	<p>NaOH 1/10</p>
recherche des sucres réducteurs	<p>Eau, Liqueur de Fehlin (solution A et B)</p> 

II.2. Méthodes

II.2.1. Préparation des échantillons

Nous avons commencé par la détermination de la teneur en eau à l'étuve, après, nous avons broyé les 3 échantillons à l'aide du broyeur. Ces échantillons servent pour la totalité du travail (extraction de l'huile fixe, l'huile essentielle et le screening phytochimique)



Figure 26. Echantillons des fruits des 3 souches de *Cannabis sativa* broyés C1, C2 et C3

II.2.2. Détermination de la teneur en eau

La teneur en eau est exprimée en pourcentage de la matière fraîche :

- **MF** : Matière fraîche ou (Poids frais)
- **MS** : Matière sèche ou (Poids sec)

$$\% \text{ en eau} = [(MF - MS) / MF] * 100$$

Nous avons pesé une quantité d'échantillon pour les trois souches et nous les avons mis dans l'étuve à 90° pendant environ 24h.

Après on a pesé de nouveau les échantillons pour faire la différence des poids par rapport à la matière fraîche.

Tableau XVIII. Poids frais et poids sec des trois souches étudiées.

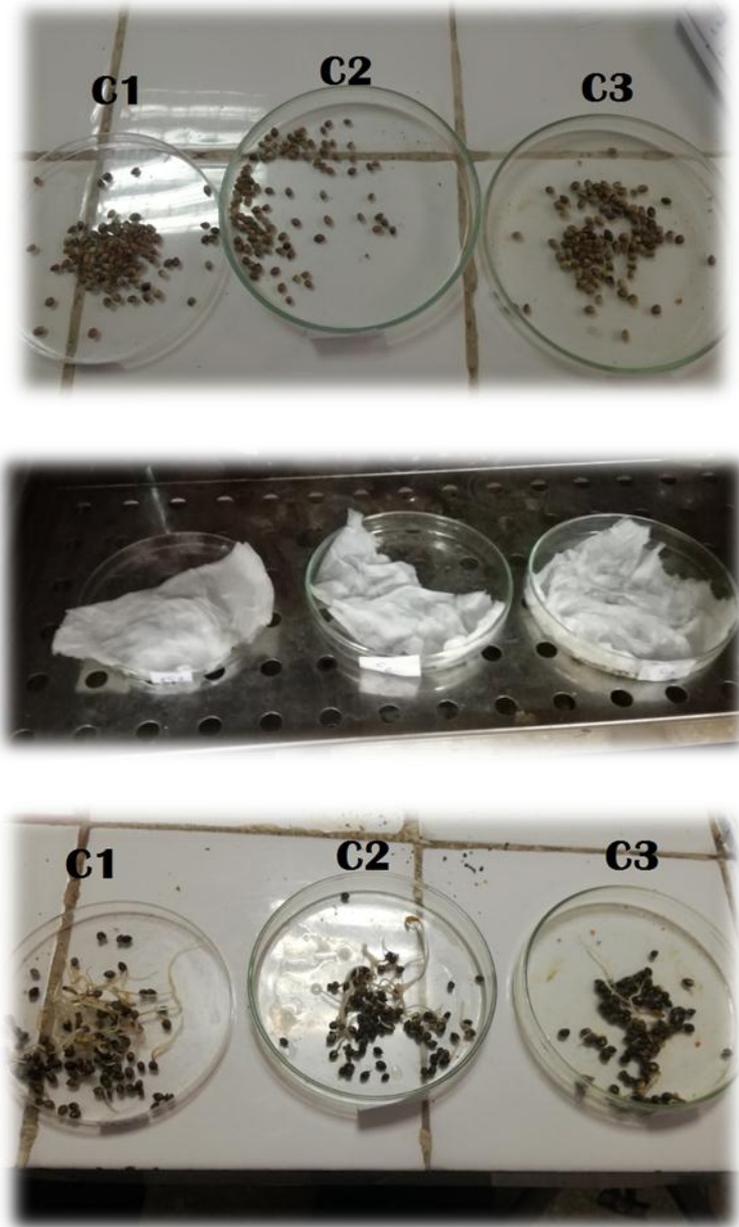
Code	Souche	Poids frais	Poids sec
C1	Critical	7,52g	7,16g
C2	Beldiya	7,82g	7,41g
C3	Khardala	9,58g	9,02g

Tableau XIX. Calcule de la Teneur en eau des échantillons étudiés.

Code	Souche	Calcule de la teneur en eau
C1	Critical	$[(7,52-7,16)/7,52] * 100$
C2	Beldiya	$[(7,82- 7,41)/7,82] * 100$
C3	Khardala	$[(9,58-9,02)/9,58] * 100$

II.2.3. Détermination du taux de germination

Nous avons mis 100 fruits de chaque souche dans une boîte de pétri, nous les avons imbibé par un peu d'eau et on les a laissé environ 48h. Après 48h on a compté le nombre des fruits germés pour les trois souches.



Figures 27. Procédure de la détermination du taux de germination.

II.2.4. L'extraction de l'Huile fixe

Pour l'extraction de l'huile fixe, nous avons utilisé la technique du Soxhlet. On a mis une quantité (C1 = 23g, C2 = 23g, C3 = 24,4g) des trois souches dans 3 cartouches et nous avons commencé l'extraction par l'hexane pendant 5 heures jusqu'à épuisement total des échantillons comme dans la photo suivante :



Figure 28. Extraction de l'huile fixe par Soxhlet

• Calcul du Rendement :

Le rendement d'extraction est calculé suivant la formule ci-dessous:

$$\text{Rdt (\%)} = (\text{Mv rec} / \text{Mg}) \times 100$$

Avec : Rdt = Rendement d'extraction;

Mvrec : Masse du volume de l'huile recueilli;

Mg : Masse de l'échantillon.

Tableau XX. Données concernant l'extraction de l'huile fixe des souches étudiées.

Code	Souche	Poids échantillon	Poids du volume de l'huile extraite
C1	Critical	23g	7,26g
C2	Beldiya	23g	6,87g
C3	Khardala	24,4g	6,83g

Tableau XXI. Calcul du Rendement de l'extraction de l'huile fixe.

Code	Souche	Calcul du Rendement
C1	Critical	$(7,26/23)*100$
C2	Beldiya	$(6,87/23)*100$
C3	Khardala	$(6,83/24,4)*100$

II.2.5. L'extraction de l'Huile essentielle

Dans notre cas, l'huile essentielle a été extraite par distillation à l'eau à l'aide du matériel Hydrodistillateur (appareil Clevenger).



Figure 29. Hydrodistillateur

- Le rendement d'extraction est calculé suivant la formule ci-dessous:

$$\text{Rdt (\%)} = (\text{V rec} / \text{Mg}) \times 100$$

Avec : Rdt = Rendement d'extraction;

Vrec : Volume de l'huile recueillie;

Mg : Masse de la plante.

Tableau XXII. Données concernant l'extraction de l'huile essentielle des souches étudiées.

Code	Souche	Volume recueillie	Calcule du Rendement
C1	Critical	0,005 ml	$(0,005/24) * 100$
C2	Beldiya	Pas de trace	-
C2	Khardala	Pas de trace	-

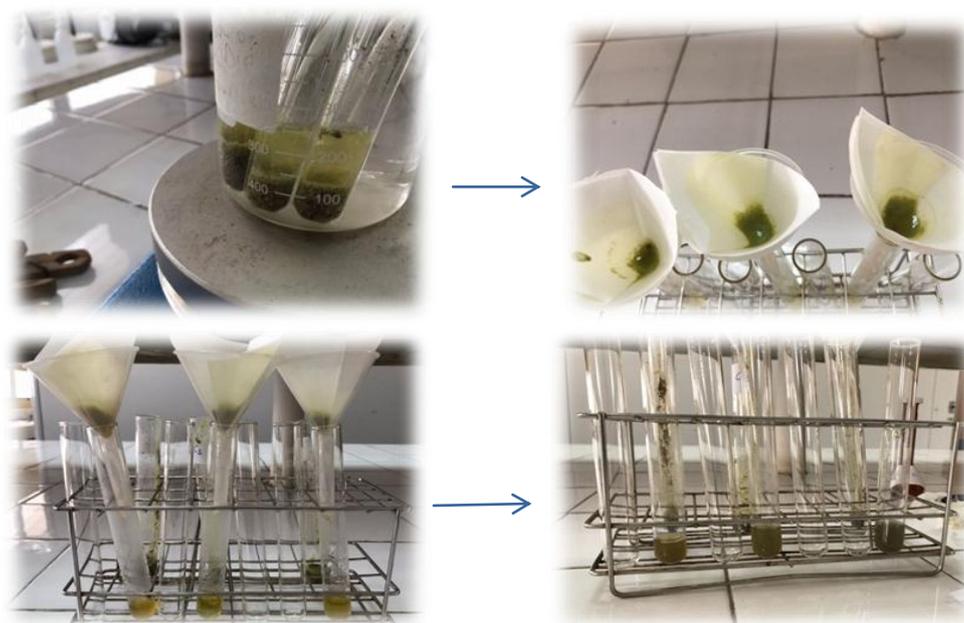
II.2.6. Le Screening Phytochimique

Le screening phytochimique est un moyen pour mettre en évidence la présence des groupes de familles chimiques présentes dans une drogue donnée.

1. Recherche des polyphénols : (Réaction de perchlorure de Fer)

Dans 3 tubes à essais nous avons introduit la poudre végétale des trois souches étudiées avec 6ml d'acétone et 2ml d'eau distillé, nous avons mis les tubes dans un bain-marie (60°) pendant 5min avec agitation.

Après filtration, nous avons ajouté au filtrat quelques gouttes de $FeCl_3$, En présence des polyphénols, il y a formation d'un précipité noir-vert intense.



Figures 30. Manipulation de la recherche des polyphénols dans les souches étudiées (formation d'un précipité noir-vert intense).

- Les flavonoïdes : (test de la Cyanidine)

Dans trois tubes à essais, nous avons introduit 1g du matériel végétal des trois souches étudiées. Ensuite, on a ajouté 20 ml de méthanol puis on a laissé le mélange macéré pendant 24h.

Les flavonoïdes ont été recherchés par la réaction à la cyanidine.

2ml de chaque extrait ont été évaporés et le résidu a été repris dans 5ml d'alcool chlorhydrique dilué 2 fois.

En ajoutant 2 à 3 coupures de magnésium, il y a dégagement de chaleur puis une coloration rose orangé ou violacée.

- L'addition de 3 gouttes d'alcool isoamylique a intensifié cette coloration qui confirme la présence des flavonoïdes.

- Signification des couleurs :

Coloration rouge cerise : présence de flavonols

Coloration orange : présence de flavones.

Coloration rouge violacé : présence de flavonons

- **Tanins :**

Nous avons ajouté à une infusion du matériel végétal (des trois souches étudiées) quelques gouttes de $FeCl_2$ 2%. En présence des tanins galliques et ellagique, on observe une coloration bleue noire, alors qu'en présence de tanins catéchiques, cette coloration est bleue-verdâtre.



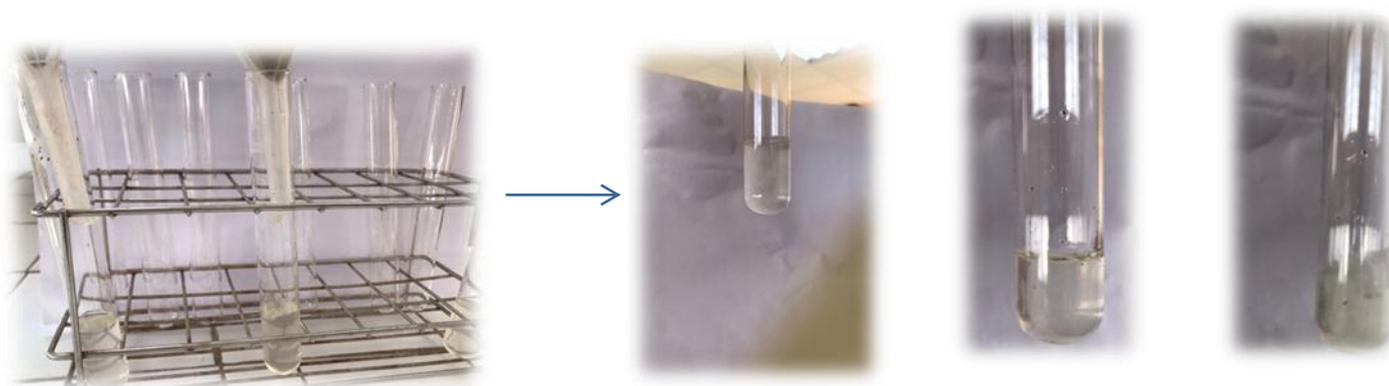
Figures 31. Manipulation de la recherche des tanins dans les souches étudiées (coloration vers le noir).

2. Recherche des alcaloïdes :

Nous avons mis la poudre végétale (des trois souches étudiées) dans trois mortiers auxquelles nous avons ajouté 20 ml H₂SO₄ 1%. Ces mélanges ont été agités et macérés pendant une quinzaine de minute. Après filtration nous avons partagé les mélange sur deux tubes à essai pour chaque échantillon.

Dans le premier tube nous avons ajouté quelques gouttes de Réactif de Mayer, tandis que dans le deuxième nous avons ajouté quelques gouttes de Réactif de Dragendorff.

Le test est positif lorsqu'il y a formation d'un précipité blanc en présence de Réactif de Mayer, et la formation d'un précipité orange en présence de Réactif de Dragendorff



Figures 32. Manipulation de la recherche des alcaloïdes dans les souches étudiées (pas de précipité pour les trois souches).

3. Recherche des anghracénosides :

Dans trois tubes à essasi, nous avons introduit le matériel végétal (des trois souches étudiées) avec 5ml de HCL 2N, après avoir laissé les tubes dans un bain-marie à 95° durant 3min et les bien mélanger à l'aide d'une spatule (oxygénation), nous avons filtré les mélanges et ajouté au filtrat 4 à 5ml de toluène, puis nous avons agité doucement par retournement du tube et récupéré la phase supérieur pour lui ajouter le NaOH 1N.

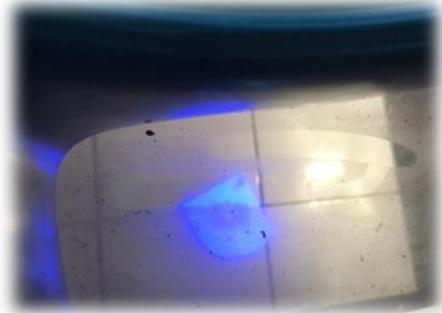
Le test est positif lorsque la phase aqueuse se colore en rouge pourpre et la phase organique se décolore

4. Recherche des coumarines :

Dans trois tubes à essais nous avons introduit le matériel végétal (des trois souches étudiées avec 2ml d'eau et 1ml d'ammoniaque 25%. Le test positif est confirmé est lorsque la fluorescence est observée sous UV à une longueur d'onde 366nm.



On a mis quelques gouttes du mélange sur un papier et l'exposer à L'UV



Figures 33. Manipulation de la recherche des coumarines dans les souches étudiées.

5. Recherche des saponosides :

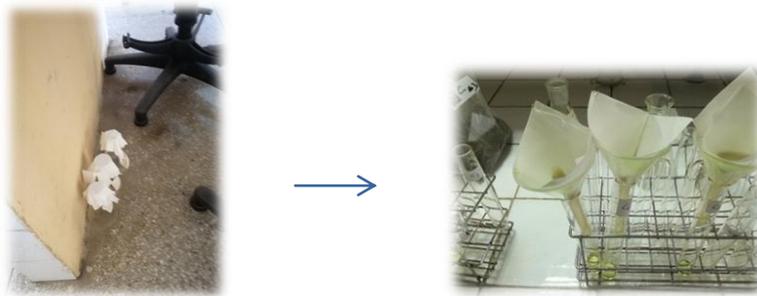
1 g de l'échantillon (des trois souches) est mélangé à dans 10 ml d'eau distillée puis porter à l'ébullition pendant 5 minutes. Il est ensuite refroidi et agité vigoureusement pendant 2 minutes. La formation d'une mousse plus ou moins importante indique la présence de saponosides.



Figure 34. Manipulation de la recherche des saponosides dans les souches étudiées (formation de la mousse pour les trois souches).

6. Recherche des Stérols et polyterpènes et Quinones

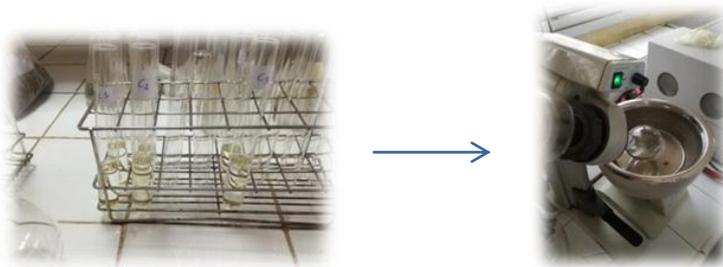
20 ml d'éther de pétrole est ajouté à 1g de l'échantillon (des trois souches) et laisser macérer et agité pendant 24h à l'abri, le mélange est filtré et divisé en deux tubes.



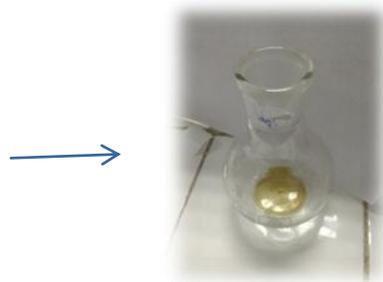
Figures 35. Manipulation de la recherche des Stérols et polyterpènes et quinones dans les souches étudiées.

• Les Stérols et polyterpènes :

Le filtrat est passé au rota vapeur après, on a ajouté 1ml d'anhydride acétique puis 0,5 ml d'acide sulfuriques, la présence de poly terpène est confirmé par une coloration pourpre ou violet à l'interphase.



Après l'ajout de l'anhydride acétiques et l'acide sulfuriques



Figures 36. Recherche des stérols et polyterpènes (coloration pourpre).

• **Les quinones :**

Le filtrat est concentré au rota vapeur puis on a ajouté quelques gouttes de NaOH 1/10. La présence de quinones libre est confirmée par la phase aqueuse virée au jaune, rouge.



Après l'ajout de NaOH



Figures 37. Recherche des quinones (absence de coloration).

7. Recherche de sucres réducteurs :

De l'eau tiède est ajoutée à 1g de poudre du matériel végétal (des trois souches étudiées) et laissé 10 min, après filtration, est ajouté 2 ml de liqueur de Fehling. Après le chauffage du tube au bain-marie 2 à 3 min à 70°C, l'apparition d'un précipité rouge brique signifie la présence de composés réducteurs.



On prend 2 ml de filtrat + bain marie



Figures 38. Manipulation de la recherche des sucres réducteurs dans les souches étudiées (absence du précipité).

III. Résultats

III.1. Teneur en eau

Tableau XXIII. Teneur en eau des fruits de trois souches étudiées de *Cannabis sativa indica*.

Code	Souche	Teneur en eau
C1	Critical	4,78%
C2	Beldiya	5,24%
C3	Khardala	5,84%

III.2. Taux de germination

Tableau XXIV. Taux de germination des fruits de trois souches étudiées de *Cannabis sativa indica*.

Code	Souche	Taux de germination
C1	Critical	59%
C2	Beldiya	54%
C3	Khardala	28%

III.3. Les huiles fixes

Tableau XXV. Rendement de l'extraction de l'huile fixe des fruits des souches étudiées de *Cannabis sativa var. indica*

Code	Souche	Rendement
C1	Critical	31,56%
C2	Beldiya	29,87%
C3	Khardala	28%



Figure 39. L'Huiles fixes extraites des fruits des trois souches de *Cannabis sativa indica*

Les graines de cannabis contiennent de l'huile fixe avec un rendement presque égale pour les Trois souches.

III.4. L'huile essentielle

Pour l'huile essentielle, selon l'expérience (hydro distillation), il est présent à l'état de trace dans les fruits de la souche C1 (Critical)

Rendement : 0,021%

100g donne 0,021 ml et 1000g donne 0,21 ml

III.5. Screening phytochimique

Les résultats du screening phytochimique sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau XXVI. Les résultats du Screening phytochimiques des fruits de trois souches étudiées de *Cannabis sativa* var. *indica*

Souches	C1	C2	C3
Metabolite secondaire			
Polyphénols	+	+	+
Alcaloïdes	-	-	-
Flavonoïdes	+	+	+
Tanins	+	+	+
Anthracénosides	-	-	-
Coumarines	-	-	-
Saponosides	+	+	+
Sucres réducteurs	-	-	-
Stérols et Térpènes	+	+	+
Quinons	-	-	-

- + : Présence
- - : Absence

Selon les réactions qu'on a fait, on a trouvé que les fruits de trois souches étudiées de cannabis ont la même composition en métabolites secondaire, elles contiennent les polyphénols, des flavonoïdes, des tanins, des saponosides et les stérols et terpènes.

IV. Discussion

A partir des résultats, les Fruits des trois souches de *Cannabis sativa var. indica* sont riches en Huile fixe, on a trouvé un rendement de 31,56% pour C1, 29,87% pour C2 et 28% pour C3, presque le même rendement trouvé après une dizaine d'essais expérimentaux qui ont été réalisés pour évaluer la teneur moyenne en huile des graines de cannabis dans un travail de STAMBOULI.H *et al* sur la 'Caractérisation de l'huile de graines de *Cannabis sativa* L [77]. cultivé au nord du Maroc'. Cela est dû à la nature oléagineuse de ces graines.

Pour l'Huile essentielle, les fruits contiennent des traces de l'huile essentielle pour une seule souche, qui est Cricital (C1) avec un rendement de 0,021 %, en utilisant l'hydrodistillateur. Pour obtenir un bon rendement, il faut utiliser des quantités très élevées avec l'utilisation de méthodes plus spécifiques.

Le Screening phytochimique a montré des résultats positifs pour certains métabolites secondaires qui sont : les polyphénols, les flavonoïdes, les tanins, les saponosides et les stérols et terpènes. Mais un résultat à la liqueur de Fehling pour la recherche des sucres réducteurs est négatif. Mais étant donné que les travaux de ce genre sur les graines de Cannabis sont rares, ça rend difficile la comparaison.

V. Conclusion de la partie pratique

Le Screening phytochimique sur les fruits de trois souches de variété indica récoltées de deux régions du nord du Maroc, Beldiya et Cricital de la région d'Alhoucima et Khardala de la région de Larache, a montré la présence de polyphénols, des flavonoïdes, des tanins, des saponosides et des stérols et terpènes. En plus de la présence de l'huile fixe à un bon rendement.

IV. Conclusion générale

Selon la classification phylogénétique l'espèce *Cannabis sativa* L est appartient à la famille des Cannabacées qui comprennent deux genres : Humulus et Cannabis.

Aujourd'hui; Le genre Cannabis comprend une espèce *Cannabis sativa* L avec différentes variétés qui se diffèrent par la taille, l'origine et l'effet qui varie en fonction des concentrations des phytocannabinoides que peut synthétiser la plante sous l'effet de l'environnement.

Cette plante contient un composé qui est le THC, considéré comme psychotrope, ce qui rend cette plante interdite à la culture et à la consommation par les autorités de plusieurs Pays, mais dernièrement les Pays commencent à légaliser cette plante pour ses effets utiles pour la santé si on l'utilise sous certaines conditions.

On peut cultiver cette espèce pour produire les fibres utilisés en industrie, cette culture se fait dans un climat tempéré et la variété utilisée est la *Cannabis sativa var. sativa*, tandis que la variété *Cannabis sativa var. indica* est utilisée pour produire de la résine, ou Hashich qui est utilisé pour ses effets psychotrope dans l'usage récréatif, dans les climats chauds. Dernièrement, ils sont apparus des souches ou cultivars qui sont génétiquement modifiés, dans les laboratoires européens, afin d'augmenter la productivité et la teneur en THC ce qui aboutit aux plusieurs noms vernaculaires. Ces cultivars sont cultivés principalement pour l'effet psychotrope, et le Maroc fait partie des Pays les plus producteurs de ces cultivars qui sont destinés au marché illégal malgré les efforts de lutte contre ce marché, il est toujours actif. Donc le Maroc a posé une loi pour la légalisation de ce marché mais seulement à des fins médicales.

Cette loi vise à réduire les poursuites judiciaires contre les citoyens de certaines régions qui ont fait de cette agriculture une source de revenu, et vise également à préserver l'environnement, car cette loi contrôle le type de plante qui sera cultivée et déterminera la superficie de des terres agricoles qui seront plantées, préservant ainsi la qualité du sol.

Cette loi est venue après la reconnaissance, par la commission des stupéfiants des états unis, que cette plante contient des effets utiles pour la santé.

Les recherches ont montrés qu'on peut extraire des médicaments à partir de cette plantes et beaucoup de Pays les ont fabriqués. Cela ouvre un défi, pour le Maroc, sur le plan scientifique pour investit soit en production nationale ou pour l'exportation de ces plantes sous les normes mondiales.

Résumés

V. Résumés

Résumé

Titre: Contribution à l'étude phytochimique des fruits de trois souches du Cannabis au Maroc

Auteur: CHAJAI Karim

Mots clés: Cannabis; Nouvelle législation ; Screening phytochimique ; THC

Le chanvre indien est une plante stupéfiante interdite au Maroc depuis l'indépendance du pays en 1956, malgré cela, le Maroc est parmi les plus grands producteurs de cannabis au monde et constitue une grande partie de l'économie nationale. Cela est dû à la nature des terres agricoles, dans certaines régions du nord, notamment au Rif qui conviennent à la culture du chanvre. Le 26 mai 2021, le Maroc a légalisé l'usage du cannabis à des fins médicales, cosmétiques et industrielles.

La plante de cannabis est scientifiquement connue pour contenir plus de 450 composants, y compris des composants stupéfiants. Parmi ces composants, on retrouve des métabolites secondaires (polyphénols, hétérosides...). Actuellement, plusieurs médicaments issus du Cannabis ont obtenus l'AMM en Amérique et en Europe.

Au Maroc, plusieurs souches de Cannabis sont cultivées : Beldiya, Khardala et Critical. Dans notre étude, l'analyse phytochimique des fruits de ces trois souches a révélé la présence des métabolites secondaires (Polyphénols, Flavonoides, Tanins, Saponosides, Stérols et terpènes). L'extraction de l'huile fixe à partir de ces souches a donné les rendements suivants : Critical 31,56%, Beldiya 29,87%, et Khardala 28%. L'huile essentielle est présente à l'état de trace dans les fruits de la souche Critical. En parallèle le test de la teneur en eau et le taux de germination ont été réalisés sur les trois souches.

Summary

Title: Contribution to the phytochemical study of the fruits of three strains of Cannabis in Morocco

Author: CHAJAI Karim

Keywords: Cannabis; New legislation; Phytochemical screening; THC

Indian hemp has been a narcotic plant banned in Morocco since the country's independence in 1956, despite this, Morocco is among the largest cannabis producers in the world and constitutes a large part of the national economy. This is due to the nature of agricultural land, in some northern regions, notably the Rif, which is suitable for growing hemp. On May 26, 2021, Morocco legalized the use of cannabis for medical purposes, as well as for cosmetic and industrial purposes.

The cannabis plant is scientifically known to contain more than 450 compounds, including narcotics and other compounds. Among these components are secondary metabolites. Currently, several medicinal products derived from Cannabis have obtained marketing authorization in America and Europe.

In Morocco, several strains are cultivated: Beldiya, Khardala and Critical. In our study, the phytochemical analysis of the fruits of the 3 strains revealed the presence of secondary metabolites (Polyphenols, Flavonoids, Tannins, Saponosides, Sterols and terpenes). Extraction of the fixed oil gave the following yields: Critical 31.56%, Beldiya 29.87%, Khardala 28%. The essential oil is present in trace amounts in the fruits of the Critical strain. In parallel, the water content test and the germination rate were carried out on the three strains

ملخص

العنوان: المساهمة في الدراسة الكيميائية النباتية لثمار ثلاث سلالات من الحشيش في المغرب

المؤلف: الشجعي كريم

الكلمات الأساسية: التتراهيدروكانابينول؛ تشريع جديد؛ الفحص الكيميائي النباتي؛ القنب؛

كان القنب الهندي نباتاً مخدرًا محظورًا في المغرب منذ استقلال البلاد في عام 1956 ، على الرغم من ذلك ، يعد المغرب من بين أكبر منتجي القنب في العالم ويشكل جزءًا كبيرًا من الاقتصاد الوطني. ويرجع ذلك إلى طبيعة الأراضي الزراعية ، في بعض المناطق الشمالية ، ولا سيما منطقة الريف ، والتي تصلح لزراعة القنب. في 26 مايو 2021 ، أقر المغرب استخدام الحشيش للأغراض الطبية ، التجميلية والصناعية.

من المعروف علميًا أن نبات القنب يحتوي على أكثر من 450 مركبًا، بما في ذلك المواد المخدرة. من بين هذه المكونات المستقلبات الثانوية. حاليًا ، حصلت العديد من المنتجات الطبية المشتقة من القنب على ترخيص تسويق في أمريكا وأوروبا.

تزرع في المغرب عدة سلالات: البلدية ، والخردلة ، و الكريكتة. في دراستنا، كشف التحليل الكيميائي النباتي لثمار السلالات الثلاث عن وجود مستقلبات ثانوية (بوليفينول ، فلافونويد ، تانين ، سابونوسيدات ، ستيرول ، تربين). أعطى استخلاص الزيت الثابت المحصول التالي : الكريكتة 31.56% ، البلدية 29.87% ، الخردلة 28%. الزيت العطري موجود بكميات ضئيلة في ثمار السلالة الكريكتة. في موازاة ذلك ، تم إجراء اختبار محتوى الماء ومعدل الإنبات على السلالات الثلاثة.

Annexes

VI. Annexes

Loi relative à l'usage licite du Cannabis au Maroc

1172

BULLETIN OFFICIEL

N° 7010 – 25 hija 1442 (5-8-2021)

Dahir n° 1-21-59 du 3 hija 1442 (14 juillet 2021) portant promulgation de la loi n° 13-21 relative aux usages licites du cannabis.

LOUANGE A DIEU SEUL !

(Grand Sceau de Sa Majesté Mohammed VI)

Que l'on sache par les présentes - puisse Dieu en élever et en fortifier la teneur !

Que Notre Majesté Chérifienne,

Vu la Constitution, notamment ses articles 42 et 50,

A DÉCIDÉ CE QUI SUIT :

Est promulguée et sera publiée au *Bulletin officiel*, à la suite du présent dahir, la loi n° 13-21 relative aux usages licites du cannabis, telle qu'adoptée par la Chambre des représentants et la Chambre des conseillers.

Fait à Fès, le 3 hija 1442 (14 juillet 2021).

Pour contrescree :

Le Chef du gouvernement,

SAAD DINE EL OTMANI.

*

* *

Loi n° 13-21 relative aux usages licites du cannabis

Chapitre premier

Dispositions générales

Article premier

Nonobstant les dispositions du dahir du 12 rebia II 1341 (2 décembre 1922) portant règlement sur l'importation, le commerce, la détention et l'usage des substances vénéneuses, tel qu'il a été modifié et complété, du dahir du 20 chaabane 1373 (24 avril 1954) portant prohibition du chanvre à kif, tel qu'il a été modifié et complété et du dahir portant loi n° 1-73-282 du 28 rebia II 1394 (21 mai 1974) relatif à la répression de la toxicomanie et la prévention des toxicomanes et modifiant le dahir du 12 rebia II 1341 (2 décembre 1922) portant règlement sur l'importation, le commerce, la détention et l'usage des substances vénéneuses ainsi que le dahir du 20 chaabane 1373 (24 avril 1954) portant prohibition du chanvre à kif, tels qu'ils ont été complétés ou modifiés, et sous réserve des engagements internationaux du Royaume du Maroc, peuvent être autorisés dans les conditions et selon les règles prévues par la présente loi, la culture, la production, la transformation, la fabrication, la commercialisation, le transport, l'exportation du cannabis et de ses produits et l'importation et l'importation de ses semences et de ses plants, l'importation de ses produits ainsi que la création et l'exploitation de ses pépinières.

Article 2

Au sens de la présente loi, on entend par :

- cannabis ;
- la plante du cannabis qui désigne toute plante du genre cannabis ;
- les sommités florifères ou fructifères de la plante du cannabis à l'exclusion des graines et des feuilles non accompagnées des sommités, dont la résine n'a pas été extraite et ce, quelle que soit leur appellation ;
- la résine du cannabis : la résine séparée, brute ou purifiée, extraite de la plante de cannabis ;
- stupéfiant : toute substance naturelle ou synthétique figurant dans les tableaux I et II de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961, faite à New York le 30 mars 1961, telle qu'amendée par le protocole établi à Genève le 25 mars 1972 ;
- fin industrielle : toute fin liée à des activités industrielles, notamment les industries alimentaires et cosmétiques, autres que les industries médicales et pharmaceutiques visée par toute activité prévue par la présente loi portant le cannabis et ses produits, y compris sa culture et sa production.

Article 3

Nul ne peut exercer l'une des activités suivantes qu'après obtention d'une autorisation délivrée par l'Agence nationale de réglementation des activités relatives au cannabis, créée en vertu du Chapitre VII de la présente loi, désignée ci-après par « l'Agence » :

- la culture et la production du cannabis ;
- la création et l'exploitation de pépinières de cannabis ;
- l'exportation des semences et des plants du cannabis ;
- l'importation des semences et des plants du cannabis ;
- la transformation et la fabrication du cannabis ;
- le transport du cannabis et de ses produits ;
- la commercialisation du cannabis et de ses produits ;
- l'exportation du cannabis et de ses produits ;
- l'importation des produits du cannabis.

Chapitre II

Culture et production du cannabis

Article 4

L'autorisation de culture et de production du cannabis ainsi que l'autorisation de création et d'exploitation de ses pépinières ne sont octroyées que dans les périmètres relevant du ressort des provinces dont la liste est fixée par décret.

Article 5

L'autorisation de culture et de production du cannabis n'est octroyée que dans la limite des quantités nécessaires pour répondre aux besoins des activités de fabrication de produits à des fins médicales, pharmaceutiques et industrielles.

Article 6

L'autorisation de culture et de production des variétés du cannabis dont la teneur en substance psychoactive de tétrahydrocannabinol (THC) dépasse le taux fixé par voie réglementaire, ne peut être accordée que pour les industries médicales et pharmaceutiques.

Article 7

L'obtention de l'autorisation de culture et de production du cannabis, est subordonnée à la présentation d'un dossier justifiant que le demandeur de l'autorisation satisfait aux conditions suivantes :

- être de nationalité marocaine ;
- avoir atteint l'âge de la majorité légale ;
- résider dans l'un des douars relevant de l'une des provinces visées à l'article 4 ci-dessus ;
- adhérer à l'une des coopératives spécialement créées à cet effet conformément à la loi n° 112-12 relative aux coopératives promulguée par le dahir n° 1-14-189 du 27 moharrem 1436 (21 novembre 2014), telle qu'elle a été modifiée ;
- être propriétaire de la parcelle de terrain nécessaire à cette fin, ou avoir l'accord de son propriétaire pour y cultiver le cannabis, ou disposer d'un certificat délivré par l'autorité administrative locale attestant qu'il exploite ladite parcelle.

Article 8

Les cultivateurs et les producteurs autorisés doivent :

- respecter les prescriptions du cahier des charges établi par l'Agence en coordination avec les autorités gouvernementales concernées ;
- utiliser les semences et les plants certifiés par l'Agence conformément aux conditions et modalités fixées par voie réglementaire ;
- livrer l'intégralité de la récolte aux coopératives visées à l'article 7 ci-dessus en contrepartie du prix fixé dans le contrat de vente prévu à l'article 10 ci-dessus.

Le cahier des charges doit comprendre notamment :

- les normes à respecter pour la culture et la production du cannabis ;
- les règles relatives la rotation culturale y compris le nombre permis de cycles agricoles ;
- Les normes techniques relatives à l'usage des engrais et des pesticides, sous réserve des textes législatifs et réglementaires en vigueur.

Article 9

Lorsque les cultivateurs et les producteurs sont dans l'impossibilité de livrer les récoltes du cannabis, en tout ou en partie, en raison de dommage ou de perte résultant d'un cas de force majeure ou d'un cas fortuit, ils doivent en faire la déclaration à l'Agence dans un délai de sept (7) jours à compter de la date de leur survenance, en vue de permettre à l'Agence de mener les investigations et le contrôle nécessaires pour s'en assurer.

Les modalités de la déclaration sont fixées par voie réglementaire.

Article 10

Les coopératives doivent conclure avec les sociétés ou les autres personnes morales autorisées à procéder à la fabrication, à la transformation ou à l'exportation du cannabis et de ses produits, un contrat de vente en vertu duquel lesdites coopératives s'engagent à livrer aux organismes précités les récoltes qui leur sont fournies par les cultivateurs et les producteurs.

La livraison est effectuée en présence d'une commission réunie sur convocation de l'Agence, composée de représentants de l'Agence, des autorités administratives locales et des services de sécurité compétents. Un procès-verbal est établi à cet effet par les représentants de l'Agence où sont consignées l'identité des parties, la date et le lieu de la livraison, la quantité livrée, l'identité du transporteur et la destination de la récolte. Le procès-verbal est signé par les membres de ladite commission.

La commission procède à la destruction immédiate de tout excédent de production qui dépasse les quantités objet du contrat conclu entre les coopératives et les organismes susmentionnés.

Les modèles du contrat de vente et des procès-verbaux de livraison et de destruction sont fixés par voie réglementaire.

Article 11

L'Agence peut livrer les récoltes du cannabis directement aux sociétés ou aux autres personnes morales autorisées à procéder à la transformation, à la fabrication ou à l'exportation du cannabis et de ses produits, conformément aux modalités fixées au deuxième alinéa de l'article 10 ci-dessus, lorsqu'elle constate, notamment à travers le régime de contrôle prévu au chapitre VIII de la présente loi, que les conditions de livraison directe et sécurisée des récoltes par les coopératives aux organismes précités ne sont pas remplies.

Chapitre III

Création et exploitation des pépinières de cannabis et exportation et importation de ses semences et de ses plants

Article 12

L'obtention de l'autorisation de création et d'exploitation de pépinières de cannabis, de l'autorisation d'exportation ou de l'autorisation d'importation de ses semences et de ses plants est subordonnée à la présentation d'un dossier justifiant que le demandeur de l'autorisation satisfait aux conditions prévues aux premier et deuxième tirets de l'article 7 ci-dessus, ainsi

qu'à celles prévues par les textes législatifs et réglementaires en vigueur relatifs à la production et à la commercialisation des semences et des plants.

Article 13

Les titulaires des autorisations de création et d'exploitation de pépinières de cannabis, des autorisations d'exportation et des autorisations d'importation de ses semences et de ses plants doivent :

- respecter les prescriptions du cahier des charges établi par l'Agence en coordination avec les autorités gouvernementales concernées, comportant notamment les normes à respecter pour effectuer lesdites opérations ainsi que les règles de stockage des semences et des plants du cannabis, conformément aux normes en vigueur ;
- utiliser ou importer les semences et les plants certifiés par l'Agence conformément à l'article 8 ci-dessus ;
- disposer d'entrepôts sécurisés et surveillés pour stocker les semences et les plants du cannabis.

Il est interdit aux titulaires des autorisations de création et d'exploitation de pépinières de cannabis ou des autorisations d'importation des semences et des plants de cannabis de vendre lesdits semences et plants à des personnes non autorisées à procéder à la culture et à la production du cannabis.

La destruction d'une quelconque partie des semences et plants du cannabis, quelle qu'en soit la cause, ne peut être effectuée qu'en présence de la commission prévue par l'article 10 ci-dessus et selon les modalités fixées dans le même article.

Chapitre IV

Transformation, fabrication et transport du cannabis et de ses produits

Article 14

L'obtention de l'autorisation de transformation et de fabrication du cannabis ou de l'autorisation de transport du cannabis et de ses produits, est subordonnée à la présentation d'un dossier justifiant que le demandeur de l'autorisation satisfait les conditions suivantes :

- être constitué sous la forme d'une société ou d'une autre personne morale régie par le droit marocain ;
- disposer des moyens matériels et humains qualifiés et suffisants pour exercer ses activités ;
- avoir obtenu les autorisations nécessaires pour exercer les activités réglementées en vertu de la législation en vigueur.

En outre, le demandeur de l'autorisation de transformation et de fabrication du cannabis doit s'engager à signer le contrat de vente prévu à l'article 10 ci-dessus.

Article 15

Les sociétés et les autres personnes morales autorisées à procéder à la transformation et à la fabrication doivent disposer d'entrepôts sécurisés et surveillés pour stocker les récoltes du cannabis qu'elles achètent auprès des coopératives.

La destruction d'une quelconque partie de ces récoltes, quelle qu'en soit la cause, ne peut être effectuée qu'en présence de la commission prévue par l'article 10 ci-dessus et selon les modalités fixées dans le même article.

Article 16

Les sociétés et les autres personnes morales autorisées à procéder à la transformation et à la fabrication ou au transport du cannabis et de ses produits sont tenues de respecter les prescriptions du cahier des charges établi par l'Agence en coordination avec les autorités gouvernementales concernées.

Outre les règles et les conditions prévues par la législation en vigueur, le cahier des charges doit comprendre notamment :

- les règles de transformation, de fabrication, de conditionnement et de stockage du cannabis selon les normes en vigueur ;
- les normes à respecter pour le transport du cannabis et de ses produits ;
- les intrants pouvant être utilisés dans le processus de transformation et de fabrication ;
- les normes techniques et celles relatives au contrôle de la qualité et de l'efficacité des produits ;
- les conditions et les règles à observer pour la préservation de l'environnement conformément aux textes législatifs et réglementaires en vigueur ;
- le mode de conditionnement du produit et de préservation de sa qualité ;
- les procédures à suivre pour garantir la traçabilité des quantités de cannabis reçues et de celles qui ont fait l'objet de transformation et de fabrication.

Article 17

A l'exception des produits médicamenteux et pharmaceutiques, est interdite la fabrication de produits dont la teneur en tétrahydrocannabinol (THC) dépasse le taux fixé par voie réglementaire.

Article 18

Les produits du cannabis, quelle que soit leur destination, doivent être transportés dans des emballages ou des conteneurs fermés de manière à empêcher toute substitution ou mélange de leur contenu avec d'autres produits. Ils doivent être étiquetés conformément aux dispositions du chapitre VIII de la présente loi.

Chapitre V

*Commercialisation et exportation du cannabis
et de ses produits ainsi que l'importation de ses produits*

Article 19

Il ne peut être procédé à la commercialisation et à l'exportation du cannabis et de ses produits, ayant déjà été transformés, fabriqués et importés, qu'à des fins médicales, pharmaceutiques ou industrielles.

Article 20

La commercialisation, l'exportation et l'importation des médicaments et des produits pharmaceutiques non médicamenteux contenant des composants du cannabis sont soumises aux dispositions de la loi n° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie promulguée par le dahir n° 1-06-151 du 30 chaoual 1427 (22 novembre 2006) ainsi qu'aux dispositions du dahir du 12 rebia II 1341 (2 décembre 1922) précité, à moins qu'elles ne soient contraires à celles de la loi n° 17-04 précitée.

Article 21

Par dérogation aux dispositions de l'article 25 et des alinéas 1, 2 et 3 de l'article 26 du dahir du 12 rebia II 1341 (2 décembre 1922) précité, la commercialisation et l'exportation du cannabis et de ses produits, y compris les produits contenant des composants du cannabis ainsi que l'importation desdits produits, à des fins industrielles, sont soumises à une autorisation délivrée par l'Agence.

Outre les conditions prévues par les dispositions législatives et réglementaires en la matière, l'obtention de l'autorisation de commercialisation, de l'autorisation d'exportation ou de l'autorisation d'importation, est subordonnée à la présentation d'un dossier justifiant que le demandeur remplit les conditions suivantes :

- être constitué sous la forme d'une société ou d'une autre personne morale régie par le droit marocain ;
- disposer des moyens matériels et humains qualifiés et suffisants pour exercer ses activités ;
- avoir obtenu les autorisations nécessaires pour exercer les activités réglementées en vertu de la législation en vigueur.

Article 22

Les sociétés et les autres personnes morales exerçant les activités de commercialisation, d'exportation ou d'importation doivent disposer d'entrepôts sécurisés et surveillés pour le stockage du cannabis, de ses plantes ou de ses produits.

La destruction d'une quelconque partie de ces produits, quelle qu'en soit la cause, ne peut être effectuée qu'en présence de la commission prévue par l'article 10 ci-dessus et selon les modalités fixées dans le même article.

Article 23

Les sociétés et les autres personnes morales exerçant les activités de commercialisation, d'exportation ou d'importation doivent respecter les prescriptions du cahier des charges établi par l'Agence, en coordination avec les autorités gouvernementales concernées.

Outre les règles et les conditions prévues par la législation en vigueur, le cahier des charges doit comprendre, notamment :

- les règles de stockage du cannabis, de ses plantes et de ses produits conformément aux normes en vigueur ;
- les normes à respecter pour le transport desdits produits, le cas échéant ;
- les normes techniques et celles relatives au contrôle de la qualité et de l'efficacité desdits produits ;
- les règles et les conditions à respecter en vue de la protection de l'environnement, conformément aux textes législatifs et réglementaires en vigueur ;
- le mode de conditionnement du produit et de préservation de sa qualité.

Chapitre VI

*Octroi des autorisations, leur durée de validité
et les cas de leur refus et de leur retrait*

Article 24

Sous réserve de la législation relative à la simplification des procédures et des formalités administratives, l'Agence examine le dossier de la demande d'autorisation et invite, le cas échéant, l'intéressé à lui fournir, dans un délai qu'elle fixe et qui ne peut être inférieur à (10) jours, tout document ou information supplémentaire qu'elle juge utile pour statuer sur ladite demande.

Nonobstant toute disposition législative contraire, l'Agence est tenue de statuer sur ladite demande et notifier sa décision au demandeur de l'autorisation par écrit, par tout moyen prouvant la réception et ce, dans un délai de (60) jours à compter de la date de réception du dossier complet de la demande. La décision de refus doit être motivée.

L'absence de réponse de la part de l'Agence dans le délai précité, n'est pas réputée être une autorisation. Dans ce cas, l'Agence est tenue de communiquer sa décision, par écrit, immédiatement au demandeur de l'autorisation en indiquant les motifs l'ayant empêchée de la lui notifier dans le délai précité.

Article 25

Les autorisations prévues à l'article 3 ci-dessus sont délivrées par l'Agence aux personnes remplissant les conditions prévues aux articles 7, 12, 14 et 21 ci-dessus, selon chaque cas.

Les modalités de délivrance desdites autorisations sont fixées par voie réglementaire.

Article 26

La demande de l'autorisation peut être refusée notamment dans les cas suivants :

- si le dossier de la demande comprend des documents falsifiés ou de fausses informations ;

Chapitre V

*Commercialisation et exportation du cannabis
et de ses produits ainsi que l'importation de ses produits*

Article 19

Il ne peut être procédé à la commercialisation et à l'exportation du cannabis et de ses produits, ayant déjà été transformés, fabriqués et importés, qu'à des fins médicales, pharmaceutiques ou industrielles.

Article 20

La commercialisation, l'exportation et l'importation des médicaments et des produits pharmaceutiques non médicamenteux contenant des composants du cannabis sont soumises aux dispositions de la loi n° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie promulguée par le dahir n° 1-06-151 du 30 chaoual 1427 (22 novembre 2006) ainsi qu'aux dispositions du dahir du 12 rebia II 1341 (2 décembre 1922) précité, à moins qu'elles ne soient contraires à celles de la loi n° 17-04 précitée.

Article 21

Par dérogation aux dispositions de l'article 25 et des alinéas 1, 2 et 3 de l'article 26 du dahir du 12 rebia II 1341 (2 décembre 1922) précité, la commercialisation et l'exportation du cannabis et de ses produits, y compris les produits contenant des composants du cannabis ainsi que l'importation desdits produits, à des fins industrielles, sont soumises à une autorisation délivrée par l'Agence.

Outre les conditions prévues par les dispositions législatives et réglementaires en la matière, l'obtention de l'autorisation de commercialisation, de l'autorisation d'exportation ou de l'autorisation d'importation, est subordonnée à la présentation d'un dossier justifiant que le demandeur remplit les conditions suivantes :

- être constitué sous la forme d'une société ou d'une autre personne morale régie par le droit marocain ;
- disposer des moyens matériels et humains qualifiés et suffisants pour exercer ses activités ;
- avoir obtenu les autorisations nécessaires pour exercer les activités réglementées en vertu de la législation en vigueur.

Article 22

Les sociétés et les autres personnes morales exerçant les activités de commercialisation, d'exportation ou d'importation doivent disposer d'entrepôts sécurisés et surveillés pour le stockage du cannabis, de ses plantes ou de ses produits.

La destruction d'une quelconque partie de ces produits, quelle qu'en soit la cause, ne peut être effectuée qu'en présence de la commission prévue par l'article 10 ci-dessus et selon les modalités fixées dans le même article.

Article 23

Les sociétés et les autres personnes morales exerçant les activités de commercialisation, d'exportation ou d'importation doivent respecter les prescriptions du cahier des charges établi par l'Agence, en coordination avec les autorités gouvernementales concernées.

Outre les règles et les conditions prévues par la législation en vigueur, le cahier des charges doit comprendre, notamment :

- les règles de stockage du cannabis, de ses plantes et de ses produits conformément aux normes en vigueur ;
- les normes à respecter pour le transport desdits produits, le cas échéant ;
- les normes techniques et celles relatives au contrôle de la qualité et de l'efficacité desdits produits ;
- les règles et les conditions à respecter en vue de la protection de l'environnement, conformément aux textes législatifs et réglementaires en vigueur ;
- le mode de conditionnement du produit et de préservation de sa qualité.

Chapitre VI

*Octroi des autorisations, leur durée de validité
et les cas de leur refus et de leur retrait*

Article 24

Sous réserve de la législation relative à la simplification des procédures et des formalités administratives, l'Agence examine le dossier de la demande d'autorisation et invite, le cas échéant, l'intéressé à lui fournir, dans un délai qu'elle fixe et qui ne peut être inférieur à (10) jours, tout document ou information supplémentaire qu'elle juge utile pour statuer sur ladite demande.

Nonobstant toute disposition législative contraire, l'Agence est tenue de statuer sur ladite demande et notifier sa décision au demandeur de l'autorisation par écrit, par tout moyen prouvant la réception et ce, dans un délai de (60) jours à compter de la date de réception du dossier complet de la demande. La décision de refus doit être motivée.

L'absence de réponse de la part de l'Agence dans le délai précité, n'est pas réputée être une autorisation. Dans ce cas, l'Agence est tenue de communiquer sa décision, par écrit, immédiatement au demandeur de l'autorisation en indiquant les motifs l'ayant empêchée de la lui notifier dans le délai précité.

Article 25

Les autorisations prévues à l'article 3 ci-dessus sont délivrées par l'Agence aux personnes remplissant les conditions prévues aux articles 7, 12, 14 et 21 ci-dessus, selon chaque cas.

Les modalités de délivrance desdites autorisations sont fixées par voie réglementaire.

Article 26

La demande de l'autorisation peut être refusée notamment dans les cas suivants :

- si le dossier de la demande comprend des documents falsifiés ou de fausses informations ;

- si l'octroi de l'autorisation est susceptible d'entraîner des risques imminents pour la santé, l'environnement et la sécurité publique, notamment le risque de l'usage du cannabis dans une activité illicite ;
- lorsqu'il est établi que le demandeur de l'autorisation n'a pas respecté, de manière répétée, les conditions prévues par la présente loi en ce qui concerne les autorisations qui lui ont été octroyées précédemment par l'Agence.

Article 27

La durée de validité de chaque autorisation est fixée à 10 ans renouvelable.

La demande de renouvellement de l'autorisation est soumise aux mêmes conditions que celles requises pour l'octroi de l'autorisation objet de la demande de renouvellement.

Article 28

Toute modification affectant les conditions sur la base desquelles ont été octroyées les autorisations prévues par la présente loi, doit être notifiée à l'Agence et ce, dans un délai de (30) jours à compter de la date de la survenance de ladite modification.

Article 29

Il est interdit de céder, de prêter, de louer, de transférer ou de renoncer aux autorisations visées à l'article 3 ci-dessus au profit des tiers.

Toutefois, en cas de décès du cultivateur ou du producteur titulaire de l'autorisation ou de changement substantiel de sa condition juridique avant l'achèvement de l'opération ou de l'activité objet de l'autorisation, l'Agence peut, à titre exceptionnel, accorder au mandataire des ayants droits du titulaire de l'autorisation ou à toute personne ayant un intérêt direct et avéré, sur sa demande, une autorisation temporaire dont la validité expire une fois la récolte livrée aux coopératives.

Article 30

Le retrait de l'autorisation a lieu dans les cas suivants :

1. à la demande de l'intéressé ;
 2. à l'initiative de l'Agence ;
- en cas de décès du titulaire de l'autorisation ou de changement substantiel de sa condition juridique, sous réserve des dispositions du deuxième alinéa de l'article 29 ci-dessus ;
 - si le titulaire de l'autorisation ne remplit plus les conditions sur la base desquelles l'autorisation a été octroyée ;
 - si le titulaire n'a pas commencé l'exercice de l'activité objet de l'autorisation à l'expiration du délai fixé à cet effet dans le cahier des charges ;
 - en cas de suspension de l'activité objet de l'autorisation, sans motif valable, durant une période continue dépassant deux ans ;

- en cas de non respect des dispositions de la présente loi ou des autres législations relatives à l'utilisation des stupéfiants, ou en cas de manquement à l'une des obligations prévues par la présente loi ou par le cahier des charges ;
- lorsque l'intéressé se trouve dans l'un des cas d'incompatibilité prévus à l'article 36 ci-dessous.

L'autorisation ne peut être retirée par l'Agence, dans les cas prévus au paragraphe 2 du premier alinéa ci-dessus, qu'après avoir mis en demeure l'intéressé par écrit, par tout moyen prouvant la réception, aux fins de présenter ses observations dans un délai de (30) jours à compter de la réception de la mise en demeure.

La notification de la décision de retrait de l'autorisation à l'intéressé emporte l'interdiction de pratiquer l'activité ou l'opération objet de l'autorisation. L'Agence prend toutes les mesures nécessaires pour achever ladite opération ou activité.

Chapitre VII

Agence nationale de réglementation des activités relatives au cannabis

Section première. – *Création, dénomination et objet*

Article 31

Il est créé sous la dénomination « Agence nationale de réglementation des activités relatives au cannabis », un établissement public doté de la personnalité morale et de l'autonomie financière.

Le siège principal de l'Agence est situé à Rabat. Des annexes régionales et provinciales de l'Agence peuvent être créées par décision de son conseil d'administration.

Article 32

L'Agence est soumise à la tutelle de l'Etat, laquelle a pour objet de faire respecter, par les organes compétents de l'Agence, les dispositions de la présente loi, en particulier celles relatives aux missions qui lui sont imparties et, de manière générale, de veiller à l'application de la législation et de la réglementation concernant les établissements publics.

L'Agence est également soumise au contrôle financier de l'Etat applicable aux entreprises publiques et autres organismes conformément à la législation en vigueur.

Article 33

Sous réserve des attributions dévolues aux autorités gouvernementales, aux établissements publics et aux autres organismes concernés, en vertu des textes législatifs et réglementaires en vigueur, l'Agence assure la mise en œuvre de la stratégie de l'Etat dans le domaine de la culture, de la production, de la fabrication, de la transformation, de la commercialisation, de l'exportation du cannabis et de l'importation de ses produits à des fins médicales, pharmaceutiques et industrielles.

A cet effet, l'Agence est chargée des missions suivantes:

- octroyer, renouveler et retirer les autorisations conformément aux dispositions de la présente loi ;
- veiller à l'application des dispositions de la présente loi en coordination avec les autorités publiques compétentes ;

- assurer la tenue de l'état des stocks du cannabis et fournir à l'Organisme international compétent les évaluations et informations demandées en application des engagements internationaux du Royaume du Maroc, et ce, après concertation avec les différentes autorités gouvernementales compétentes ;
- contrôler les parcelles cultivées, les unités de fabrication et de transformation du cannabis ainsi que les entrepôts de stockage pour s'assurer du respect des dispositions de la présente loi ;
- donner son avis sur les projets de textes législatifs et réglementaires relatifs à son domaine de compétence, qui lui sont soumis par le gouvernement ;
- assurer la coordination entre les départements gouvernementaux et les institutions concernées afin d'accompagner et d'encadrer les prestations de conseil au secteur public et aux professionnels concernés par les filières de production, en matière des techniques et de gestion des exploitations, de production, de valorisation et de commercialisation du cannabis, notamment par la recherche de marchés nationaux et internationaux ;
- contribuer à la protection du produit national en coordination avec les départements gouvernementaux et les institutions concernées ;
- coopérer, en vertu de conventions, avec les centres de recherche et les organismes publics et privés, nationaux et internationaux œuvrant dans le domaine du cannabis, notamment pour la certification des semences et plants ;
- élaborer les cahiers de charges et les guides de bonnes pratiques ;
- assurer la coordination entre les départements gouvernementaux et les institutions concernées afin d'encadrer les cultivateurs et les producteurs en matière du conseil concernant la lutte contre les maladies des plantes ;
- assurer le suivi sur le terrain de toutes les opérations portant sur le cannabis ;
- assurer la coordination entre les départements gouvernementaux et les organismes concernés afin d'encourager la femme rurale, sur la base de l'approche genre, à exercer les activités régies par la présente loi ;
- établir des données statistiques sur la culture, la production, la fabrication et la transformation du cannabis et les soumettre aux autorités gouvernementales compétentes ;
- proposer les actions et les mesures visant à mettre fin aux usages illicites du cannabis, et à sensibiliser aux risques économiques, sociaux, sanitaires et environnementaux qu'ils entraînent ;
- contribuer au développement des cultures alternatives et des activités non agricoles au profit de la population des provinces concernées en vue de mettre fin aux cultures illicites du cannabis ;
- mener, en collaboration avec les centres de recherche et les organismes publics et privés concernés, des études et des recherches relatives au cannabis et publier les travaux de recherche appliqués ;

- contribuer à faire connaître les efforts du Royaume dans le domaine des usages licites du cannabis et de ses dérivés et à renforcer la coopération bilatérale, régionale et internationale dans ce domaine ;
- assurer la coordination entre les départements gouvernementaux et les institutions concernées en vue d'encadrer et d'encourager l'organisation professionnelle de la filière du cannabis ;
- élaborer un rapport annuel sur les activités de l'Agence.

Section II. – **Organes d'administration et de gestion**

Article 34

L'Agence est administrée par un conseil d'administration et gérée par un directeur général.

Article 35

Le conseil d'administration de l'Agence se compose, outre son président, de représentants de l'Etat, des établissements et des organismes concernés par le domaine d'intervention de l'Agence et dont la liste est fixée par voie réglementaire.

Le président du conseil peut inviter aux réunions du conseil, à titre consultatif, toute personne physique ou morale des secteurs public ou privé, dont la présence lui paraît utile.

Article 36

La qualité de membre au conseil d'administration de l'Agence, d'employé à l'Agence, de fonctionnaire ou d'employé détaché auprès d'elle ou mis à sa disposition est incompatible avec l'exercice des opérations et des activités soumises au régime d'autorisation. Elle est également incompatible avec la qualité d'associé, d'actionnaire ou de membre dans l'un des organismes demandeurs d'autorisation, conformément à la présente loi.

Article 37

Le conseil d'administration dispose de tous les pouvoirs et attributions nécessaires à l'administration de l'Agence. A cet effet, il exerce, notamment, les attributions suivantes :

- élabore la stratégie de l'Agence dans le cadre des orientations fixées par le gouvernement ;
- arrête le programme d'action de l'Agence ;
- approuve l'organigramme de l'Agence qui fixe ses structures centrales et déconcentrées et leurs attributions ;
- approuve le statut particulier du personnel de l'Agence qui fixe les conditions de recrutement, le régime des rémunérations et des indemnités ainsi que le parcours professionnel du personnel ;
- établit le règlement fixant les règles et les modes de passation des marchés de l'Agence conformément aux règles et principes prévus par les textes réglementaires en vigueur ;
- arrête les conditions d'émission des emprunts et de recours aux autres formes de crédits et de financement ;
- fixe les prix des prestations de services fournis par l'Agence aux tiers ;

- arrête le budget annuel et les états prévisionnels pluriannuels ;
- approuve les comptes et décide de l'affectation des résultats ;
- approuve le rapport annuel établi par le directeur général de l'Agence ;
- décide de l'acquisition, de la cession ou de la location des biens immeubles au profit de l'Agence conformément aux règlements en vigueur ;
- décide de l'acceptation des dons et legs et des subventions de tout organisme de droit privé octroyés à l'Agence, à condition de ne pas affecter les décisions de l'Agence.

Le conseil d'administration peut donner délégation au directeur général de l'Agence pour le règlement d'affaires déterminées.

Article 38

Le conseil d'administration se réunit sur convocation de son président, à l'initiative de celui-ci ou sur demande du tiers de ses membres, au moins deux fois par an :

- avant le 30 juin pour approuver les états de synthèse de l'exercice clos ;
- avant le 30 novembre pour examiner et arrêter le budget et le programme prévisionnel de l'exercice suivant.

Le conseil d'administration peut également se réunir, aussi souvent que les besoins l'exigent, selon les mêmes modalités prévues au premier alinéa ci-dessus.

Le conseil d'administration ne délibère valablement qu'en présence des deux tiers de ses membres.

Si ce quorum n'est pas atteint, lors de la première réunion, une seconde réunion est convoquée dans les quinze (15) jours suivants. Dans ce cas, le conseil délibère sans condition de quorum.

Le conseil prend ses décisions à la majorité des voix des membres présents. En cas de partage égal des voix, celle du président est prépondérante.

Article 39

Sous réserve des dispositions de l'article 41 ci-dessous, le conseil d'administration peut créer tout comité parmi ses membres dont il fixe la composition, les missions et les modalités de fonctionnement.

Article 40

Le directeur général de l'Agence est nommé conformément aux textes législatifs relatifs à la nomination aux fonctions supérieures. Il dispose de tous les pouvoirs et attributions nécessaires à la gestion de l'Agence. A cet effet, il :

- exécute les décisions du conseil d'administration et règle les affaires qui lui sont déléguées par ledit conseil ;
- procède à l'octroi, au renouvellement et au retrait de toutes les autorisations et de tous les documents relatifs au domaine de compétence de l'Agence ;
- assure la gestion des services de l'Agence et la coordination de leurs activités ;

- conclut les conventions visées à l'article 33 de la présente loi ;
- représente l'Agence vis-à-vis de tous les organismes publics et privés et de tout tiers et fait tous les actes conservatoires ;
- représente l'Agence en justice et peut intenter toute action judiciaire ayant pour objet la défense des intérêts de l'Agence et en informe le conseil d'administration ;
- présente un rapport annuel sur les activités de l'Agence au conseil d'administration ;
- assiste, à titre consultatif, aux réunions du conseil d'administration ou de tout autre comité qui en émane.

Le directeur général peut déléguer, sous sa responsabilité, partie de ses pouvoirs et attributions au personnel ou aux fonctionnaires qui occupent des postes de responsabilité au sein de l'Agence.

Article 41

Par dérogation aux dispositions du paragraphe 2 du premier alinéa de l'article 40 ci-dessus, les autorisations sont accordées, renouvelées ou retirées par un comité créé à cet effet par le conseil d'administration de l'Agence dont il fixe la composition et les modalités de fonctionnement, si le demandeur ou le titulaire de l'autorisation est un conjoint, descendant ou parent jusqu'au quatrième degré de l'un des membres du conseil, d'un employé de l'Agence ou d'un fonctionnaire ou employé détaché auprès d'elle ou mis à sa disposition.

Ne peuvent assister aux réunions dudit comité les membres du conseil d'administration de l'Agence, les employés et les fonctionnaires ou employés détachés auprès d'elle ou mis à sa disposition qui ont un lien de parenté, tel que déterminé ci-dessus, avec le demandeur de l'autorisation ou la personne concernée par son renouvellement ou son retrait.

Section III. – Du budget de l'Agence

Article 42

Le budget de l'Agence comprend :

1) – En recettes :

- les produits des activités et des services rendus par l'Agence ;
- les subventions de l'Etat, des collectivités territoriales et de tout organisme de droit public ou privé ;
- les taxes parafiscales instituées à son profit ;
- les avances remboursables provenant du Trésor ou des collectivités territoriales ;
- les produits des emprunts autorisés conformément aux textes législatifs et réglementaires en vigueur ;
- les dons et legs ;
- les ressources diverses.

2) – En dépenses :

- les dépenses d'investissement ;
- les dépenses de fonctionnement ;
- le remboursement des avances et emprunts autorisés ;
- toute autre dépense en rapport avec les activités de l'Agence.

Section IV. – Personnel de l'Agence**Article 43**

Les ressources humaines de l'Agence se composent :

- d'employés recrutés conformément aux conditions fixées dans le statut de son personnel ;
- de fonctionnaires ou d'employés détachés auprès d'elle ou mis à sa disposition.

Chapitre VIII*Régime de contrôle***Section première. – Traçabilité du cannabis et tenue des registres****Article 44**

L'Agence doit assurer le suivi de la traçabilité du cannabis durant toutes les étapes de la filière de sa production, de sa transformation, de sa fabrication, de sa commercialisation et de son exportation et de l'importation de ses produits, notamment afin de s'assurer qu'il ne soit pas utilisé dans une activité illicite et que le cannabis produit illicitement ne soit pas utilisé dans des activités licites.

Article 45

L'Agence doit tenir les registres suivants :

- le registre des autorisations ;
- un registre concernant les différentes activités et opérations en rapport avec le cannabis ;
- le registre des stocks du cannabis.

Les titulaires des autorisations doivent tenir des registres dans lesquels doivent être consignés, notamment, les activités autorisées, la date de leur réalisation, les quantités du cannabis, de ses semences, de ses plants et de ses produits fixés par l'Agence.

Lesdits registres doivent être conservés pendant une durée de dix (10) ans et présentés lors de chaque contrôle.

Sont fixés par voie réglementaire le modèle desdits registres et les modalités de leur tenue.

Section II. – Etiquetage et emballage des produits du cannabis**Article 46**

Tout produit du cannabis destiné à des fins médicales, pharmaceutiques ou industrielles doit comporter dans son étiquetage les mentions suivantes :

- le numéro de la ou des autorisations ;
- le nom et la quantité de la matière utilisée ;
- le nom de l'expéditeur et du destinataire.

Lesdites mentions doivent être apparentes de manière claire, facilement lisibles et indélébiles. Elles doivent être opposées sur le produit et sur son emballage, selon le cas, sans préjudice de toute autre mention prévue par les textes législatifs en vigueur en matière d'étiquetage et de présentation des substances vénéneuses et stupéfiants et, le cas échéant, en vertu de toutes autres dispositions particulières applicables au produit concerné.

Article 47

La mention "produit de cannabis" ou du logo afférent fixé par voie réglementaire sont apposés sur tout produit obtenu conformément aux dispositions de la présente loi.

Article 48

Pour la désignation ou la publicité d'un produit, il est interdit d'utiliser la mention ou le logo visés à l'article 47 ci-dessus, si ledit produit n'a pas été obtenu conformément aux dispositions de la présente loi.

Chapitre IX*Recherche et constatation des infractions, sanctions et dispositions finales***Article 49**

Outre les officiers de police judiciaire, les agents des douanes et les agents des eaux et forêts, la recherche et la constatation des infractions aux dispositions de la présente loi sont effectuées par les agents de l'Agence commissionnés par elle à cet effet et assermentés conformément à la législation en vigueur.

L'agent ayant constaté l'infraction en dresse procès-verbal dont il transmet l'original, sans délai, au ministère public compétent et une copie à l'Agence.

L'agent ayant constaté l'infraction peut procéder à la saisie des plantes dont la culture, la production, la fabrication, la transformation, l'utilisation, la détention ou la commercialisation constitue une infraction en vertu des dispositions de la présente loi, et des objets et choses qui ont servi ou devaient servir à l'infraction et des sommes d'argent qui en proviennent, ainsi que des documents nécessaires à la preuve des infractions.

L'agent qui a procédé à la saisie en dresse un procès-verbal détaillé dont il transmet l'original, sans délai, au ministère public compétent et une copie à l'Agence.

Les procès-verbaux dressés par les agents de l'Agence, en matière de constatation des infractions aux dispositions de la présente loi, font foi jusqu'à preuve du contraire par tous moyens de preuve.

Les objets saisis sont mis à la disposition du ministère public.

Les agents peuvent, en cas de besoin, requérir le concours de la force publique conformément à la législation en vigueur.

Lesdits agents exercent également le contrôle sur les documents et sur place pour s'assurer du respect des dispositions de la présente loi et des textes pris pour son application par les titulaires des autorisations et rédigent un rapport concernant les opérations de contrôle qu'ils transmettent à l'Agence.

L'Agence peut mobiliser tous les moyens techniques disponibles, à l'échelle nationale ou internationale, pour la détection à distance des infractions.

Article 50

Sont applicables les sanctions et les mesures de sûreté prévues au dahir portant loi n° 1-73-282 du 28 rabii II 1394 (21 mai 1974) précité, dans le cas de culture, de production, de transformation, de fabrication, de transport, de commercialisation, d'exportation du cannabis ou de ses produits, semences ou plants ou leur importation sans disposer d'une autorisation valable délivrée par l'Agence.

Article 51

Sans préjudice de sanctions pénales plus graves, est puni d'un emprisonnement de trois (3) mois à deux ans et d'une amende de 5000 à 100.000 dirhams quiconque :

- procède à la culture du cannabis en dehors des périmètres visés à l'article 4 ci-dessus ou en dépassant les superficies objet de l'autorisation ;
- fournit des données et des informations mensongères qui ont donné lieu à l'octroi de l'autorisation ;
- continue, sciemment, d'être dans l'un des cas d'incompatibilité prévus à l'article 36 de la présente loi ;
- n'a pas remis la totalité de la récolte aux coopératives visées à l'article 7 de la présente loi ;
- n'a pas fait la déclaration du dommage ou de la perte subis par sa récolte du cannabis dans le délai prévu à l'article 9 de la présente loi ;
- a procédé à la destruction des récoltes du cannabis, de ses semences, de ses plants ou de ses produits sans tenir compte des dispositions de la présente loi.

En outre, le tribunal ordonne la confiscation des plantes cultivées en dehors des périmètres et superficies autorisés, des récoltes non livrées aux coopératives ainsi que des sommes d'argent qui en proviennent, le cas échéant.

Article 52

Est puni d'un emprisonnement de six (6) mois à un an et d'une amende de 10.000 à 20.000 dirhams ou de l'une de ces deux peines seulement, quiconque empêche les agents visés à l'article 49 d'exercer leurs missions telles que fixées dans la présente loi ou entrave ledit exercice.

Article 53

Sans préjudice de sanctions pénales plus graves, est passible d'une amende de 20.000 à 100.000 dirhams toute personne physique ou morale qui ne dispose pas d'entrepôts sécurisés et surveillés pour le stockage des récoltes du cannabis, de ses semences, de ses plants ou de ses produits conformément aux dispositions des articles 13, 15 et 22 de la présente loi.

Article 54

Sans préjudice des sanctions prévues par la loi n° 13-83 relative à la répression des fraudes sur les marchandises et la loi n° 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle, est passible d'une amende de 5000 à 50.000 dirhams quiconque :

- utilise des semences ou des plants non certifiés par l'Agence ;
- ne tient pas les registres prévus au 2^{ème} alinéa de l'article 45 ci-dessus ;
- ne procède pas à l'étiquetage et à l'emballage des produits du cannabis conformément aux articles 46 et 47 de la présente loi ;
- enfreint l'interdiction prévue aux articles 13 (2^{ème} alinéa), 17 ou 48 de la présente loi.

Article 55

En cas de récidive, les sanctions prévues aux articles 50 à 54 ci-dessus sont portées au double.

Est en état de récidive quiconque, ayant fait précédemment l'objet d'une condamnation par jugement ayant acquis la force de la chose jugée pour l'une des infractions prévues par la présente loi, a commis une infraction similaire moins de cinq ans après l'expiration de la peine prononcée contre lui ou de sa prescription.

Article 56

La présente loi entre en vigueur à compter de la date de sa publication au « Bulletin officiel ». Toutefois, les dispositions nécessitant l'édiction de textes réglementaires pour leur application n'entrent en vigueur qu'après la publication desdits textes au *Bulletin officiel*.

Le texte en langue arabe a été publié dans l'édition générale du « Bulletin officiel » n° 7006 du 11 hïja 1442 (22 juillet 2021).

ظهير شريف رقم 1.21.59 صادر في 3 ذي الحجة 1442 (14 يوليو 2021)
بتنفيذ القانون رقم 13.21 المتعلق بالاستعمالات المشروعة
للقنب الهندي.

الحمد لله وحده،

الطابع الشريف - بداخله :

(محمد بن الحسن بن محمد بن يوسف الله وليه)

يعلم من ظهيرنا الشريف هذا، أسماء الله وأعز أمره أننا :

بناء على الدستور ولا سيما الفصلين 42 و 50 منه،

أصدرنا أمرنا الشريف بما يلي :

ينفذ وينشر بالجريدة الرسمية، عقب ظهيرنا الشريف هذا،
القانون رقم 13.21 المتعلق بالاستعمالات المشروعة للقنب الهندي،
كما وافق عليه مجلس النواب ومجلس المستشارين.

وحرر بفاس في 3 ذي الحجة 1442 (14 يوليو 2021).

وقعه بالعطف :

رئيس الحكومة،

الإمضاء : سعد الدين العثماني.

*

قانون رقم 13.21
يتعلق بالاستعمالات المشروعة للقنب الهندي

الباب الأول

أحكام عامة

المادة الأولى

خلافًا لأحكام الظهير الشريف الصادر في 12 من ربيع الثاني 1341 (2 دجنبر 1922) بتنظيم استيراد المواد السامة والاتجار فيها وإمساكها واستعمالها، كما وقع تغييره وتتميمه، والظهير الصادر في 20 من شعبان 1373 (24 أبريل 1954) بمنع قنب الكيف، كما وقع تغييره، والظهير الشريف بمثابة قانون رقم 1.73.282 بتاريخ 28 من ربيع الثاني 1394 (21 ماي 1974) المتعلق بزجر الإدمان على المخدرات السامة ووقاية المدمنين على هذه المخدرات، وبتغيير الظهير الشريف

الصادر في 12 من ربيع الثاني 1341 (2 دجنبر 1922) بتنظيم استيراد المواد السامة والاتجار فيها وإمساكها واستعمالها والظهير الصادر في 20 من شعبان 1373 (24 أبريل 1954) بمنع قنب الكيف، حسبما وقع تغييرهما أو تميمهما، ومع مراعاة الالتزامات الدولية للمملكة المغربية، يمكن الترخيص ضمن الشروط والقواعد المنصوص عليها في هذا القانون لزراعة وإنتاج وتحويل وتصنيع وتسويق ونقل وتصدير القنب الهندي ومنتجاته واستيرادها وكذا تصدير واستيراد بذور وشتائل القنب الهندي وإنشاء واستغلال مشاتله.

المادة 2

يراد في مدلول هذا القانون بما يلي :

- القنب الهندي :

- نبتة القنب الهندي : أي نبتة من جنس القنب ؛
- الأطراف المزهرة أو المثمرة من نبتة القنب، ولا يشمل البذور، والأوراق غير المصحوبة بأطراف، التي لم يستخرج الراتينج منها، أيا كانت تسميتها.
- راتينج القنب الهندي : الراتينج المفصول، الخام أو المنقى، المستخرج من نبتة القنب ؛

- المخدر: كل مادة طبيعية أو تركيبية، من المواد المدرجة في الجدولين الأول والثاني من الاتفاقية الوحيدة للمخدرات الموقعة بنيويورك في 30 مارس 1961 كما وقع تعديلها بموجب البروتوكول المحرر بجنيف في 25 مارس 1972 :

- الغرض الصناعي : كل غرض مرتبط بالأنشطة الصناعية، غير الدوائية والصيدلانية، ولا سيما الصناعات الغذائية والتجميلية، يهدف إليه كل نشاط منصوص عليه في هذا القانون يتعلق بالقنب الهندي ومنتجاته، بما في ذلك زراعته وإنتاجه.

المادة 3

لا يمكن ممارسة أحد الأنشطة التالية إلا بعد الحصول على رخصة تسلمها الوكالة الوطنية لتقنين الأنشطة المتعلقة بالقنب الهندي المحدثه بموجب الباب السابع من هذا القانون، والمشار إليها أدناه بإسم «الوكالة» :

- زراعة وإنتاج القنب الهندي ؛
- إنشاء واستغلال مشاتل القنب الهندي ؛
- تصدير بذور وشتائل القنب الهندي ؛
- استيراد بذور وشتائل القنب الهندي ؛
- تحويل وتصنيع القنب الهندي ؛

- نقل القنب الهندي ومنتجاته؛
- تسويق القنب الهندي ومنتجاته ؛
- تصدير القنب الهندي ومنتجاته ؛
- استيراد منتجات القنب الهندي.

الباب الثاني

زراعة وإنتاج القنب الهندي

المادة 4

لا تمنح رخصة زراعة وإنتاج القنب الهندي ورخصة إنشاء واستغلال مشاتله إلا بالمجالات التابعة لنفوذ الأقاليم المحددة قائمتها بمرسوم.

المادة 5

لا تمنح رخصة زراعة وإنتاج القنب الهندي إلا في حدود الكميات الضرورية لتلبية حاجيات أنشطة إنتاج مواد لأغراض طبية وصيدلية وصناعية.

المادة 6

لا يمكن أن تمنح رخصة زراعة وإنتاج أصناف القنب الهندي التي تحتوي على نسبة من مادة رباعي هيدروكانابينول (THC) المخدرة تتجاوز النسبة المحددة بنص تنظيمي، إلا لفائدة أنشطة الصناعة الدوائية والصيدلية.

المادة 7

يشترط للحصول على رخصة من أجل زراعة وإنتاج القنب الهندي تقديم ملف يثبت استيفاء طالب الرخصة للشروط التالية :

- التوفر على الجنسية المغربية ؛

- بلوغ سن الرشد القانوني ؛

- السكن بأحد الدواوير المكونة لأحد الأقاليم المشار إليها في المادة 4 أعلاه ؛

- الانخراط في تعاونيات تنشأ خصيصا لهذا الغرض مؤسسة طبقا للقانون رقم 112.12 المتعلق بالتعاونيات الصادرة بتنفيذه الظهير الشريف رقم 1.14.189 الصادر في 27 من محرم 1436 (21 نوفمبر 2014)، كما وقع تغييره؛

- أن يكون مالكا للقطعة الأرضية اللازمة لهذا الغرض أو حاصلا على إذن من المالك لزراعة القنب الهندي بالقطعة المذكورة، أو على شهادة مسلمة من لدن السلطة الإدارية المحلية تثبت استغلاله لهذه القطعة.

المادة 8

يجب على المزارعين والمنتجين المرخص لهم التقيد بما يلي :

- احترام بنود دفتر التحملات المعد من لدن الوكالة بالتنسيق مع السلطات الحكومية المعنية ؛

- استعمال البذور والشتائل المعتمدة من لدن الوكالة وفق الشروط والكيفيات المحددة بنص تنظيمي ؛

- تسليم المحصول بأكمله إلى التعاونيات المشار إليها في المادة 7 أعلاه، مقابل الثمن المحدد في عقد البيع المشار إليه في المادة 10 أدناه.

يجب أن يتضمن دفتر التحملات على الخصوص ما يلي :

- المعايير الواجب احترامها لزراعة وإنتاج القنب الهندي ؛

- القواعد المتعلقة بالتناوب الزراعي بما في ذلك عدد الدورات الفلاحية المسموح بها ؛

- المعايير التقنية المتعلقة باستعمال الأسمدة والمبيدات مع مراعاة النصوص التشريعية والتنظيمية الجاري بها العمل.

المادة 9

إذا تعذر على المزارعين والمنتجين تسليم محاصيل القنب الهندي، كلياً أو جزئياً، بسبب تضررها أو هلاكها نتيجة حدوث قوة قاهرة أو حادث فجائي، وجب عليهم التصريح بذلك للوكالة داخل أجل سبعة (7) أيام ابتداء من تاريخ وقوع الأضرار المذكورة، قصد تمكينها من القيام بالتحريات والمراقبة الضروريتين للتأكد من ذلك.

تحدد كيفيات التصريح بنص تنظيمي.

المادة 10

يجب على التعاونيات أن تبرم، مع الشركات أو الأشخاص الاعتباريين الآخرين المرخص لهم للقيام بتصنيع وتحويل أو تصدير القنب الهندي ومنتجاته، عقد بيع تلتزم بموجبه بتفويت المحصول المسلم لها من قبل المزارعين والمنتجين إلى الهيئات المذكورة. يتم التسليم بحضور لجنة، تجتمع بدعوة من الوكالة، وتتكون من ممثلي الوكالة والسلطات الإدارية المحلية والسلطات الأمنية المختصة، ويحرر محضر بذلك من لدن ممثلي الوكالة يبين فيه هوية الأطراف وتاريخ ومكان التسليم والكمية المسلمة وهوية الناقل ووجهة المحصول، ويوقع عليه من لدن أعضاء اللجنة المذكورة. تقوم اللجنة بالإتلاف الفوري لفائض الإنتاج الذي يتجاوز الكميات المتعاقد بشأنها بين التعاونيات والهيئات المذكورة أعلاه.

تحدد نماذج عقد البيع ومحضري التسليم والإتلاف بنص تنظيمي.

المادة 11

يمكن للوكالة القيام بتسليم محاصيل القنب الهندي مباشرة إلى الشركات أو الأشخاص الاعتباريين الآخرين المرخص لهم للقيام بتحويل وتصنيع أو تصدير القنب الهندي ومنتجاته، وفق الكيفيات المحددة في الفقرة الثانية من المادة 10 أعلاه، إذا تبين لها، لا سيما من خلال نظام المراقبة المنصوص عليه في الباب الثامن من هذا القانون، أن شروط التسليم المباشر والأمن لهذه المحاصيل من التعاوانيات إلى الهيئات المذكورة غير مستوفاة.

الباب الثالث

إنشاء واستغلال مشاتل القنب الهندي وتصدير واستيراد بذوره وشتائله

المادة 12

يشترط للحصول على رخصة إنشاء مشاتل القنب الهندي واستغلالها أو رخصة تصدير أو رخصة استيراد بذوره وشتائله، تقديم ملف يثبت استيفاء طالب الرخصة للشروط المنصوص عليها في البندين 1 و 2 من المادة 7 أعلاه، وكذا تلك المنصوص عليها في النصوص التشريعية والتنظيمية الجاري بها العمل المتعلقة بإنتاج وتسويق البذور والشتائل.

المادة 13

يجب على أصحاب رخص إنشاء مشاتل القنب الهندي واستغلالها
ورخص تصدير بذور القنب الهندي وشتائله ورخص استيرادها :

- احترام بنود دفتر التحملات المعد من لدن الوكالة بالتنسيق مع
السلطات الحكومية المعنية، والذي يتضمن على الخصوص
المعايير الواجب احترامها من أجل القيام بالعمليات المذكورة،
وكذا قواعد تخزين بذور وشتائل القنب الهندي طبقا للمعايير
المعمول بها ؛

- استعمال أو استيراد بذور وشتائل معتمدة من لدن الوكالة طبقا
للمادة 8 أعلاه ؛

- التوفر على مخازن مؤمنة ومحروسة لتخزين بذور وشتائل القنب
الهندي.

يمنع على أصحاب رخص إنشاء مشاتل القنب الهندي واستغلالها
أو رخص استيراد بذور القنب الهندي وشتائله بيع البذور والشتائل
المذكورة لأشخاص غير مرخص لهم لزراعة وإنتاج القنب الهندي.

لا يمكن إتلاف أي جزء من بذور وشتائل القنب الهندي، কিيفما
كان سبب الإتلاف، إلا بحضور اللجنة المنصوص عليها في المادة 10
أعلاه ووفق الكيفيات المحددة في نفس المادة.

الباب الرابع

تحويل وتصنيع ونقل القنب الهندي ومنتجاته

المادة 14

يشترط للحصول على رخصة تحويل القنب الهندي وتصنيعه ورخصة نقل القنب الهندي ومنتجاته تقديم ملف يثبت استيفاء طالب الرخصة للشروط التالية :

- أن يكون مؤسساً في شكل شركة أو شخص اعتباري آخر خاضعين للقانون المغربي ؛

- أن يتوفر على الوسائل المادية والبشرية المؤهلة والكافية للقيام بمهامه ؛

- أن يكون حاصلًا على الرخص الضرورية لمزاولة الأنشطة المنظمة بموجب التشريعات الجاري بها العمل.

علاوة على ذلك، يجب على طالب رخصة تحويل القنب الهندي وتصنيعه أن يلتزم بتوقيع عقد البيع المشار إليه في المادة 10 أعلاه.

المادة 15

يجب على الشركات والأشخاص الاعتباريين الآخرين المرخص لهم بالتحويل والتصنيع، أن يتوفروا على مخازن مؤمنة ومحروسة لتخزين محاصيل القنب الهندي التي تقتنيها من التعاوانيات.

لا يمكن إتلاف أي جزء من هذه المحاصيل، كيفما كان سبب الإتلاف، إلا بحضور اللجنة المنصوص عليها في المادة 10 أعلاه ووفق الكيفيات المحددة في نفس المادة.

المادة 16

يجب على الشركات والأشخاص الاعتباريين الآخرين المرخص لهم بتحويل وتصنيع أو نقل القنب الهندي ومنتجاته، احترام بنود دفتر التحملات المعد من لدن الوكالة، بالتنسيق مع السلطات الحكومية المعنية.

يجب أن يتضمن دفتر التحملات، علاوة على القواعد والشروط المنصوص عليها في التشريع الجاري به العمل، على الخصوص ما يلي:

- قواعد تحويل وتصنيع وتهيئة وتخزين القنب الهندي طبقاً للمعايير المعمول بها؛

- المعايير الواجب احترامها لنقل القنب الهندي ومنتجاته؛

- المدخلات الممكن استعمالها في التحويل والتصنيع؛

- المعايير التقنية وتلك المتعلقة بمراقبة جودة وفعالية المنتجات؛

- الشروط والقواعد الواجب احترامها قصد المحافظة على البيئة

طبقاً للنصوص التشريعية والتنظيمية الجاري بها العمل؛

- طريقة توضيب المنتج والمحافظة على جودته؛

- المساطر الواجب اتباعها لضمان تتبع كميات القنب الهندي التي

تم التوصل بها وتلك التي تم تحويلها وتصنيعها.

المادة 17

باستثناء المنتجات الدوائية والصيدلانية، يمنع إنتاج مواد تحتوي على نسبة من مادة رباعي هيدروكانابينول (THC) تتجاوز النسبة المحددة بنص تنظيمي.

المادة 18

يجب نقل منتجات القنب الهندي، مهما كانت وجهتها، في تليف أو حاويات مغلقة بشكل يمنع استبدال محتواها أو خلطها بمنتجات أخرى، ويجب عنونها طبقاً لأحكام الباب الثامن من هذا القانون.

الباب الخامس

تسويق وتصدير القنب الهندي ومنتجاته واستيرادها

المادة 19

لا يمكن تسويق وتصدير القنب الهندي ومنتجاته، التي وقع تحويلها وتصنيعها واستيرادها، إلا لأغراض طبية وصيدلية وصناعية.

المادة 20

يخضع تسويق وتصدير واستيراد الأدوية والمنتجات الصيدلانية غير الدوائية التي تتضمن مركبات من القنب الهندي لأحكام القانون رقم 17.04 بمثابة مدونة الأدوية والصيدلة الصادر بتنفيذه الظهير الشريف رقم 1.06.151 بتاريخ 30 من شوال 1427 (22 نوفمبر 2006) ولأحكام الظهير الشريف الصادر في 12 من ربيع الثاني 1341 (2 دجنبر 1922) السالف الذكر، ما لم تتناف مع أحكام القانون رقم 17.04 السالف الذكر.

المادة 21

استثناء من أحكام الفصل 25 والفقرات 1 و2 و3 من الفصل 26 من الظهير الشريف الصادر في 12 من ربيع الثاني 1341 (2 دجنبر 1922) السالف الذكر، يخضع تسويق وتصدير القنب الهندي ومنتجاته، بما فيها المنتجات التي تتضمن مركبات منه، واستيرادها، لأغراض صناعية لترخيص تسلمه الوكالة.

علاوة على الشروط المنصوص عليها في المقتضيات التشريعية والتنظيمية ذات الصلة، يشترط للحصول على رخصة التسويق أو رخصة التصدير أو رخصة الاستيراد، تقديم ملف يثبت استيفاء طالب الرخصة للشروط التالية :

- أن يكون مؤسساً في شكل شركة أو شخص اعتباري آخر خاضعين للقانون المغربي ؛

- أن تتوفر على الوسائل المادية والبشرية المؤهلة والكافية للقيام بمهامه ؛

- أن يكون حاصلًا على الرخص الضرورية لمزاولة الأنشطة المنظمة بموجب التشريعات الجاري بها العمل.

المادة 22

يجب على الشركات والأشخاص الاعتباريين الآخرين الذين يمارسون أنشطة التسويق أو التصدير أو الاستيراد أن يتوفروا على مخازن مؤمنة ومحروسة لتخزين القنب الهندي أو نبتته أو منتجاته. لا يمكن إتلاف أي جزء من هذه المواد، কিفما كان سبب الإتلاف، إلا بحضور اللجنة المنصوص عليها في المادة 10 أعلاه ووفق الكيفيات المحددة في نفس المادة.

المادة 23

يجب على الشركات والأشخاص الاعتباريين الآخرين الذين يمارسون أنشطة التسويق أو التصدير أو الاستيراد احترام بنود دفتر التحملات المعد من لدن الوكالة، بالتنسيق مع السلطات الحكومية المعنية.

يجب أن يتضمن دفتر التحملات، علاوة على القواعد والشروط المنصوص عليها في التشريع الجاري به العمل، على الخصوص ما يلي:

- قواعد تخزين القنب الهندي أو نبتته أو منتجاته طبقا للمعايير المعمول بها؛

- المعايير الواجب احترامها لنقل المواد المذكورة، عند الاقتضاء؛

- المعايير التقنية وتلك المتعلقة بمراقبة جودة وفعالية المواد المذكورة؛

- الشروط والقواعد الواجب احترامها قصد المحافظة على البيئة طبقا للنصوص التشريعية والتنظيمية الجاري بها العمل؛

- طريقة توضيب المنتج والمحافظة على جودته.

الباب السادس

منح الرخص ومدة صلاحيتها وحالات رفضها وسحبها

المادة 24

مع مراعاة التشريع المتعلق بتبسيط المساطر والإجراءات الإدارية، تقوم الوكالة بدراسة ملف طلب الرخصة وتدعو، عند الاقتضاء، المعني بالأمر لموافاتها داخل أجل تحدده، لا يقل عن عشرة (10) أيام، بأي وثيقة أو معلومة إضافية تراها ضرورية للبت في الطلب المذكور.

بالرغم من كل مقتضى تشريعي مخالف، يجب على الوكالة البت في الطلب المذكور وتبليغ قرارها إلى طالب الرخصة كتابة، بأي وسيلة تثبت التوصل، داخل أجل ستين (60) يوما من تاريخ توصلها بملف الطلب كاملا. ويجب أن يكون قرار الرفض معللا.

لا يعتبر عدم جواب الوكالة داخل الأجل المذكور بمثابة ترخيص. وفي هذه الحالة، يتعين على الوكالة تبليغ قرارها كتابة وفورا لطالب الرخصة مع بيان الأسباب التي حالت دون تبليغه به داخل الأجل السالف الذكر.

المادة 25

تسلم الرخص المنصوص عليها في المادة 3 أعلاه من لدن الوكالة لفائدة الأشخاص المستوفين للشروط المنصوص عليها في المواد 7 و12 و14 و21 أعلاه، حسب كل حالة.

تحدد كفاءات منح الرخص المذكورة بنص تنظيمي.

المادة 26

يتم رفض طلب الرخصة على الخصوص في الحالات التالية :

- إذا تضمن ملف طلب الرخصة وثائق مزورة أو معلومات غير صحيحة ؛
- إذا كان من شأن منح الرخصة أن يؤدي إلى أخطار محدقة بالصحة والبيئة والأمن العمومي، خصوصا خطر استعمال القنب الهندي لنشاط غير مشروع ؛
- إذا ثبت عدم تقييد طالب الرخصة، بصفة متكررة، بالشروط المنصوص عليها في هذا القانون برسم الرخص التي سبق أن منحت له من لدن الوكالة.

المادة 27

تحدد مدة صلاحية كل رخصة في عشر (10) سنوات قابلة للتجديد.

يجب أن يستوفي طلب تجديد الرخصة نفس الشروط المطلوبة لمنح الرخصة موضوع طلب التجديد.

المادة 28

يجب أن يبلغ للوكالة كل تغيير يطرأ على الشروط التي على أساسها منحت الرخص المنصوص عليها في هذا القانون وذلك داخل أجل ثلاثين (30) يوماً من تاريخ حدوث التغيير المذكور.

المادة 29

يمنع تفويت أو إعارة أو إيجار الرخص المذكورة في المادة 3 أعلاه أو نقلها أو التنازل عنها للغير .

غير أنه في حالة وفاة المزارع أو المنتج صاحب الرخصة أو حدوث تغيير جوهري في وضعه القانوني قبل إتمام العملية أو النشاط المرخص به، يمكن للوكالة أن تمنح بصفة استثنائية لوكيل ذوي حقوق صاحب الرخصة أو لكل ذي مصلحة مباشرة ومثبتة، بناء على طلبه، رخصة مؤقتة تنتهي صلاحيتها بمجرد تسليم المحصول إلى التعاوانيات.

المادة 30

يتم سحب الرخصة في الحالات التالية :

- 1 - بناء على طلب الشخص المعني ؛
 - 2 - بمبادرة من لدن الوكالة :
- في حالة وفاة صاحب الرخصة أو حدوث تغيير جوهري في وضعه القانوني مع مراعاة أحكام الفقرة الثانية من المادة 29 أعلاه ؛
 - إذا لم يعد صاحب الرخصة مستوفيا للشروط التي تم على أساسها منحه الرخصة ؛
 - في حالة عدم شروعه في ممارسة النشاط موضوع هذه الرخصة عند انتهاء الأجل المحدد لذلك في دفتر التحملات ؛
 - في حالة توقفه، دون مبرر مقبول، عن ممارسة النشاط موضوع هذه الرخصة لمدة مستمرة تفوق سنتين ؛
 - في حالة عدم تقيده بأحكام هذا القانون أو بباقي التشريعات المتعلقة باستعمال مواد مخدرة أو في حالة إخلاله بأحد الالتزامات المنصوص عليها في هذا القانون أو في دفتر التحملات ؛
 - في حالة وجوده في إحدى حالات التنافي المنصوص عليها في المادة 36 أدناه.

لا يمكن سحب الرخصة من لدن الوكالة في الحالات المنصوص عليها في البند 2 من الفقرة الأولى أعلاه، إلا بعد إنذار الشخص المعني كتابة، بواسطة أي وسيلة تثبت التوصل، للإدلاء بملاحظاته داخل أجل ثلاثين (30) يوما من تاريخ توصله بالإنذار.

ويترتب على تبليغ قرار سحب الرخصة إلى الشخص المعني، منعه من ممارسة النشاط أو العملية موضوع الرخصة. وتتخذ الوكالة كل الإجراءات الضرورية لإتمام العملية أو النشاط المذكور.

الباب السابع

الوكالة الوطنية لتقنين الأنشطة

المتعلقة بالقنب الهندي

الفرع الأول

الإحداث والتسمية والغرض

المادة 31

تحدث تحت إسم «الوكالة الوطنية لتقنين الأنشطة المتعلقة بالقنب الهندي» مؤسسة عمومية تتمتع بالشخصية الاعتبارية والاستقلال المالي.

يحدد مقر الوكالة المركزي بالرباط، ويمكن إحداث فروع جهوية أو إقليمية للوكالة بقرار لمجلس إدارتها.

المادة 32

تخضع الوكالة لوصاية الدولة، يكون الغرض منها العمل على احترام الأجهزة المختصة بالوكالة لأحكام هذا القانون ولا سيما ما يتعلق منها بالمهام المسندة إليها، وبصفة عامة السهر على تطبيق النصوص التشريعية والتنظيمية المتعلقة بالمؤسسات العمومية.

تخضع الوكالة للمراقبة المالية للدولة المطبقة على المنشآت العامة وهيئات أخرى طبقاً للنصوص التشريعية الجاري بها العمل.

المادة 33

مع مراعاة الاختصاصات المخولة بموجب النصوص التشريعية والتنظيمية الجاري بها العمل للسلطات الحكومية وللمؤسسات العمومية والهيئات الأخرى المعنية، تقوم الوكالة بتنفيذ استراتيجية الدولة في مجال زراعة القنب الهندي وإنتاجه وتصنيعه وتحويله وتسويقه وتصديره واستيراد منتجاته لأغراض طبية وصيدلية وصناعية.

ولهذه الغاية، يناط بالوكالة ما يلي :

- منح الرخص وتجديدها وسحبها طبقاً لأحكام هذا القانون ؛
- السهر على تطبيق أحكام هذا القانون بتنسيق مع السلطات العمومية المختصة ؛
- مسك وضعية مخزون القنب الهندي وموافاة الهيئة الدولية المختصة بالتقييمات والمعلومات المطلوبة تنفيذاً للالتزامات الدولية للمملكة المغربية، وذلك بعد التشاور مع مختلف السلطات الحكومية المختصة ؛
- مراقبة القطع الأرضية المزروعة وكذا وحدات تصنيع وتحويل القنب الهندي ومخازنه للتأكد من مدى احترام مقتضيات هذا القانون ؛
- إبداء الرأي بخصوص مشاريع النصوص التشريعية والتنظيمية المتعلقة بمجال اختصاصها، والتي تحيلها إليها الحكومة ؛

- التنسيق بين القطاعات الحكومية والمؤسسات المعنية بهدف مواكبة وتأطير تقديم الاستشارة للقطاع العام وللمهنيين المعنيين بسلاسل الإنتاج، في مجال تقنيات وتديير الاستغلاليات وإنتاج وتثمين وتسويق القنب الهندي لا سيما عن طريق البحث عن الأسواق الوطنية والدولية ؛
- الإسهام في حماية المنتج الوطني بالتنسيق مع القطاعات الحكومية والمؤسسات المعنية ؛
- التعاون، بموجب اتفاقيات، مع مراكز الأبحاث والمؤسسات العامة والخاصة، الوطنية والدولية التي تعنى بالقنب الهندي ولا سيما من أجل اعتماد البذور والشتائل ؛
- إعداد دفاتر للتحميلات ودلائل للممارسات الفضلى ؛
- التنسيق بين القطاعات الحكومية والمؤسسات المعنية بهدف تأطير المزارعين والمنتجين في ميدان الإرشاد المتعلق بمحاربة الأمراض النباتية ؛
- التتبع الميداني لجميع العمليات المتعلقة بالقنب الهندي ؛
- التنسيق بين القطاعات الحكومية والمؤسسات المعنية بهدف تشجيع المرأة القروية اعتمادا على مقارنة النوع للقيام بالأنشطة الخاضعة لهذا القانون ؛
- إعداد بيانات إحصائية حول زراعة وإنتاج القنب الهندي وصناعته وتحويله ورفعها إلى السلطات الحكومية المختصة بذلك ؛

- اقتراح الإجراءات والتدابير الهادفة إلى الحد من الاستعمالات غير المشروعة للقنب الهندي والتحسيس والتوعية بمخاطرها الاقتصادية والاجتماعية والصحية والبيئية ؛
- الإسهام في تنمية الزراعات البديلة والأنشطة غير الفلاحية لفائدة ساكنة الأقاليم المعنية للحد من الزراعات غير المشروعة للقنب الهندي ؛
- القيام، بتعاون مع مراكز الأبحاث والمؤسسات العامة والخاصة المعنية، بدراسات وأبحاث متعلقة بالقنب الهندي ونشر الأبحاث التطبيقية ؛
- الإسهام في التعريف بمجهودات المملكة في ميدان الاستعمالات المشروعة للقنب الهندي ومشتقاته، وتعزيز التعاون الثنائي والإقليمي والدولي في هذا الإطار ؛
- التنسيق بين القطاعات الحكومية والمؤسسات المعنية بهدف تأطير التنظيم المهني لسلسلة القنب الهندي وتشجيعه ؛
- إعداد تقرير سنوي حول أنشطة الوكالة.

الفرع الثاني

أجهزة الإدارة والتسيير

المادة 34

يدير الوكالة مجلس إدارة ويسيرها مدير عام.

المادة 35

يتألف مجلس إدارة الوكالة بالإضافة إلى رئيسه، من ممثلين عن الدولة وعن المؤسسات والهيئات المعنية بمجال تدخل الوكالة والمحددة قائمتها بنص تنظيمي.

يمكن لرئيس المجلس أن يدعو لحضور اجتماعاته، بصفة استشارية، أي شخص ذاتي أو اعتباري، من القطاع العام أو الخاص يرى فائدة في مشاركته.

المادة 36

تتنافى العضوية بمجلس إدارة الوكالة وصفة مستخدم بالوكالة أو موظف أو مستخدم ملحق لديها أو موضوع رهن إشارتها مع مزاولة العمليات والأنشطة الخاضعة لنظام الترخيص، وكذا مع صفة شريك أو مساهم أو عضو في إحدى الهيئات طالبة الترخيص، طبقاً لهذا القانون.

المادة 37

- يتمتع مجلس الإدارة بجميع السلط والاختصاصات اللازمة لإدارة الوكالة. ولهذه الغاية، يمارس على الخصوص الاختصاصات التالية :
- إعداد استراتيجية الوكالة في إطار التوجهات التي تحددها الحكومة ؛
 - تحديد برنامج عمل الوكالة ؛
 - المصادقة على الهيكل التنظيمي للوكالة والذي يحدد البنيات الهيكلية المركزية واللامركزية واختصاصاتها ؛
 - المصادقة على النظام الأساسي لمستخدمي الوكالة الذي يحدد شروط التوظيف ونظام الأجور والتعويضات وكذا المسار المهني للمستخدمين ؛
 - وضع نظام يحدد قواعد وكيفيات إبرام صفقات الوكالة طبقا للقواعد والمبادئ المنصوص عليها في النصوص التنظيمية الجاري بها العمل ؛
 - حصر شروط إصدار الاقتراضات واللجوء إلى الأنواع الأخرى من القروض وغيرها من صيغ التمويل ؛
 - تحديد أسعار الخدمات التي تقدمها الوكالة للأغيار ؛

- حصر الميزانية السنوية والبيانات التوقعية المتعددة السنوات ؛
 - المصادقة على الحسابات واتخاذ قرارات بتخصيص النتائج ؛
 - المصادقة على التقرير السنوي المعد من لدن المدير العام للوكالة ؛
 - اتخاذ القرار بشأن اقتناء أو تفويت أو كراء الأملاك العقارية لفائدة الوكالة طبقا للأنظمة الجاري بها العمل ؛
 - اتخاذ القرار بشأن قبول الهبات والوصايا وإعانات كل هيئة خاضعة للقانون الخاص الممنوحة للوكالة ما لم يكن لها تأثير على قرارات الوكالة.
- يمكن لمجلس الإدارة أن يمنح تفويضا للمدير العام قصد تسوية قضايا معينة.

المادة 38

- يجتمع مجلس الإدارة بدعوة من رئيسه، بمبادرة من هذا الأخير أو بطلب من ثلث أعضائه، مرتين في السنة على الأقل وذلك :
- قبل 30 يونيو للمصادقة على القوائم التركيبية للسنة المالية المختتمة ؛
 - قبل 30 نوفمبر لدراسة وحصر الميزانية والبرنامج التوقعي للسنة المالية الموالية.

يمكن لمجلس الإدارة أن يجتمع أيضا كلما اقتضت الضرورة ذلك وفق نفس الكيفيات المنصوص عليها في الفقرة الأولى أعلاه. لا تصح مداولات مجلس الإدارة إلا بحضور ثلثي أعضائه.

وإذا لم يتوفر هذا النصاب خلال الاجتماع الأول، توجه الدعوة لعقد اجتماع ثان خلال خمسة عشر (15) يوما الموالية. وفي هذه الحالة، يتداول المجلس دون التقيد بشرط النصاب.

يتخذ المجلس قراراته بأغلبية أصوات الأعضاء الحاضرين، وفي حالة تعادلها، يرجح الجانب الذي يكون فيه الرئيس.

المادة 39

مع مراعاة أحكام المادة 41 أدناه، يمكن لمجلس الإدارة إحداث أي لجنة من بين أعضائه، ويحدد تاليفها ومهامها وكيفية سيرها.

المادة 40

يعين المدير العام للوكالة وفقا للنصوص التشريعية المتعلقة بالتعيين في المناصب العليا، ويتمتع بجميع السلطات والاختصاصات اللازمة لتسيير الوكالة. ولهذه الغاية يتولى ما يلي :

- تنفيذ مقررات مجلس الإدارة، وتسوية القضايا التي يفوضها إليه المجلس المذكور ؛

- منح وتجديد وسحب جميع الرخص والوثائق المتعلقة بمجال اختصاص الوكالة ؛

- تسيير مصالح الوكالة وتنسيق أنشطتها ؛

- إبرام الاتفاقيات المشار إليها في المادة 33 من هذا القانون ؛

- تمثيل الوكالة إزاء جميع الهيئات العمومية والخاصة والأغيار والقيام بجميع الإجراءات التحفظية ؛

- تمثيل الوكالة أمام القضاء، ويجوز له أن يرفع كل دعوى قضائية للدفاع عن مصالح الوكالة، ويطلع مجلس الإدارة على ذلك ؛

- تقديم تقرير سنوي حول أنشطة الوكالة إلى المجلس الإداري ؛

- حضور، بصفة استشارية، اجتماعات مجلس الإدارة أو أي لجنة أخرى منبثقة عن هذا الأخير.

يمكن للمدير العام أن يفوض، تحت مسؤوليته، بعض من سلطه واختصاصاته إلى المستخدمين أو إلى الموظفين الذين يشغلون مناصب المسؤولية بالوكالة.

المادة 41

استثناء من أحكام البند 2 بالفقرة الأولى من المادة 40 أعلاه، تمنح الرخص وتجدد وتسحب من قبل لجنة يحددها لهذا الغرض مجلس إدارة الوكالة ويحدد تأليفها وكيفيات سيرها، إذا كان طالب أو صاحب الرخصة أحد أزواج أو أولاد أو أقارب أحد أعضاء المجلس أو أحد مستخدمي الوكالة أو الموظفين أو المستخدمين الملحقين لديها أو الموضوعين رهن إشارتها، إلى غاية الدرجة الرابعة.

لا يمكن لأعضاء مجلس إدارة الوكالة أو لمستخدميها أو للموظفين أو للمستخدمين الملحقين لديها أو الموضوعين رهن إشارتها الذين تربطهم صلة قرابة، كما هي محددة أعلاه، بطالب الرخصة أو الشخص المعني بتجديدها أو سحبها، حضور اجتماعات اللجنة المذكورة.

الفرع الثالث

ميزانية الوكالة

المادة 42

تتكون ميزانية الوكالة مما يلي :

1- في الموارد :

- عائدات الأنشطة والخدمات التي تقدمها الوكالة ؛
- إعانات الدولة والجماعات الترابية وكل هيئة خاضعة للقانون العام أو الخاص ؛
- الرسوم شبه الضريبية المحدثة لفائدة الوكالة ؛
- التسبيقات القابلة للإرجاع التي تحصل عليها من الخزينة أو من الجماعات الترابية ؛
- عائدات الاقتراضات المأذون بها وفق التشريع والتنظيم الجاري به العمل ؛
- الهبات والوصايا ؛

- الهبات والوصايا ؛

- مداخيل مختلفة.

2- في النفقات :

- نفقات الاستثمار ؛

- نفقات التسيير ؛

- نفقات تسديد التسيقات والاقتراضات المأذون بها ؛

- جميع النفقات الأخرى المرتبطة بأنشطة الوكالة.

الفرع الرابع

مستخدمو الوكالة

المادة 43

تتكون الموارد البشرية للوكالة من :

- مستخدمين يتم توظيفهم وفقا للشروط المحددة في النظام

الأساسي لمستخدمي الوكالة ؛

- موظفين أو مستخدمين ملحقين لدى الوكالة أو موضوعين رهن

إشارتها.

الباب الثامن

نظام المراقبة

الفرع الأول

تتبع مسار القنب الهندي ومسك السجلات

المادة 44

يجب على الوكالة تتبع مسار القنب الهندي خلال كل مراحل سلسلة إنتاجه وتحويله وتصنيعه وتسويقه وتصديره واستيراد منتجاته، لا سيما قصد ضمان عدم استعماله في نشاط غير مشروع وعدم استعمال القنب الهندي المنتج بطريقة غير مشروعة في أنشطة مشروعة.

المادة 45

يجب على الوكالة مسك السجلات التالية :

- سجل الرخص ؛

- سجل يتعلق بمختلف الأنشطة والعمليات المتعلقة بالقنب الهندي ؛

- سجل مخزون القنب الهندي.

كما يجب على أصحاب الرخص مسك سجلات تضمن فيها على الخصوص الأنشطة المرخصة وتاريخ القيام بها وكميات القنب الهندي وبذوره وشتائله ومنتجاته المحددة من لدن الوكالة.

يجب الاحتفاظ بالسجلات المذكورة لمدة عشر (10) سنوات وتقديمها عند إجراء كل مراقبة.

يحدد بنص تنظيمي نموذج السجلات المذكورة وكيفية مسكها.

الفرع الثاني

عنونة منتجات القنب الهندي وتلفيفها

المادة 46

يجب أن يتضمن كل منتج القنب الهندي المخصص لأغراض طبية وصيدلية وصناعية في عنونته البيانات التالية :

- رقم الرخصة أو الرخص ؛

- اسم المادة المستعملة وبيان كميتها ؛

- اسم المرسل والمرسل إليه.

يجب عرض هذه البيانات بخط واضح تسهل قراءته وغير قابل للزوال. كما يجب أن تلصق هذه البيانات على المنتج وتلفيفه، حسب الحالة، دون الإخلال بأي بيان آخر منصوص عليه في النصوص التشريعية الجاري بها العمل في مجال عنونة المواد السامة والمخدرة وعرضها، وعند الاقتضاء طبقاً لكل الأحكام الأخرى الخاصة المطبقة على المنتج المعني.

المادة 47

يثبت وضع علامة « منتج القنب الهندي » أو الرمز الخاص به المحدد بنص تنظيمي على أي منتج تم الحصول عليه طبقاً لأحكام هذا القانون.

المادة 48

يمنع استعمال العلامة أو الرمز المشار إليهما في المادة 47 أعلاه، من أجل التعريف بأي منتج أو إشهاره، إذا لم يتم الحصول على المنتج المذكور وفق الشروط المحددة في هذا القانون.

الباب التاسع

البحث عن المخالفات وإثباتها والعقوبات وأحكام ختامية

المادة 49

علاوة على ضباط الشرطة القضائية وأعوان الجمارك وأعوان المياه والغابات، يتم البحث عن المخالفات لأحكام هذا القانون ومعاينتها من لدن أعوان الوكالة المعينين من قبلها لهذا الغرض، والمحلّفين طبقاً للتشريع الجاري به العمل.

يقوم العون الذي عاين المخالفة بتحرير محضر بذلك ويوجه أصله فوراً إلى النيابة العامة المختصة ونسخة منه إلى الوكالة.

يجوز للعون الذي عاين المخالفة حجز النباتات التي تكون زراعتها أو إنتاجها أو تصنيعها أو تحويلها أو استعمالها أو حيازتها أو تسويقها جريمة بموجب أحكام هذا القانون، والأدوات والأشياء المستعملة في الجريمة أو التي تستعمل في ذلك والمبالغ المتحصلة منها، وكذا الوثائق الضرورية لإثبات المخالفات.

يحرر العون الذي قام بالحجز محضرا تفصيليا بذلك يوجه أصله فورا إلى النيابة العامة المختصة ونسخة منه إلى الوكالة.

يوثق بمضمون المحاضر التي يحررها أعوان الوكالة في شأن التثبت من المخالفات لأحكام هذا القانون إلى أن يثبت العكس بأي وسيلة من وسائل الإثبات.

توضع المحجوزات رهن إشارة النيابة العامة.

يجوز للأعوان أن يطلبوا، عند الضرورة، تسخير القوة العمومية طبقا للتشريع الجاري به العمل.

يمارس الأعوان المذكورون أيضا المراقبة على الوثائق وفي عين المكان من أجل التأكد من احترام أصحاب الرخص لأحكام هذا القانون والنصوص المتخذة لتطبيقه ويحررون تقريرا بعمليات المراقبة يرفع إلى الوكالة.

ويجوز للوكالة تعبئة جميع الوسائل التقنية المتوفرة وطنيا أو دوليا لرصد المخالفات عن بعد.

المادة 50

تطبق العقوبات والتدابير الوقائية المنصوص عليها في الظهير الشريف بمثابة قانون رقم 1.73.282 المؤرخ في 28 من ربيع الثاني 1394 (21 ماي 1974) السالف الذكر، في حالة القيام بزراعة أو إنتاج أو تحويل أو تصنيع أو نقل أو تسويق أو تصدير القنب الهندي أو منتجاته أو بذوره أو شتائله أو استيرادها دون التوفر على رخصة صالحة مسلمة من لدن الوكالة.

المادة 51

دون الإخلال بالعقوبات الجنائية الأشد، يعاقب بالحبس من ثلاثة (3) أشهر إلى سنتين وبغرامة من 5000 إلى 100.000 درهم كل من :

- قام بزراعة القنب الهندي خارج المجالات المشار إليها في المادة 4 أعلاه أو بشكل يتجاوز المساحات موضوع الرخصة ؛
- قدم بيانات ومعلومات كاذبة ترتب عليها منح الرخصة ؛
- استمر عمدا في حالة التنافي المنصوص عليها في المادة 36 من هذا القانون ؛

- لم يسلم المحصول بأكمله إلى التعاونيات المشار إليها في المادة 7 من هذا القانون ؛

- لم يصرح بتضرر أو هلاك محاصيل القنب الهندي داخل الأجل المنصوص عليه في المادة 9 من هذا القانون ؛

- قام بإتلاف محاصيل القنب الهندي أو بذوره أو شتائله أو منتجاته دون مراعاة أحكام هذا القانون.

علاوة على ذلك، تأمر المحكمة بمصادرة النباتات المزروعة خارج المجالات والمساحات المرخصة، والمحاصيل التي لم تسلم إلى التعاونيات، وكذا المبالغ المتحصلة منها عند الاقتضاء.

المادة 52

يعاقب بالحبس من ستة (6) أشهر إلى سنة وبغرامة من 10.000 إلى 20.000 درهم أو بإحدى هاتين العقوبتين فقط كل من قام بمنع الأعوان المشار إليهم في المادة 49 أو بعرقلة قيامهم بمهامهم كما هي محددة في هذا القانون.

المادة 53

دون الإخلال بالعقوبات الجنائية الأشد، يعاقب بغرامة تتراوح بين 20.000 و100.000 درهم كل شخص ذاتي أو اعتباري لا يتوفر على مخازن مؤمنة ومحروسة لتخزين محاصيل القنب الهندي وبذوره أو شتائله أو منتجاته طبقاً لأحكام المواد 13 و15 و22 من هذا القانون.

المادة 54

دون الإخلال بالعقوبات المنصوص عليها في القانون رقم 13.83 المتعلق بالزجر عن الغش في البضائع والقانون رقم 17.97 المتعلق بحماية الملكية الصناعية، يعاقب بغرامة يتراوح قدرها بين 5000 و50.000 درهم كل من :

- استعمل بذور أو شتائل غير معتمدة من لدن الوكالة ؛
- لم يمسك السجلات المنصوص عليها في الفقرة الثانية من المادة 45 أعلاه ؛
- لم يرقم بعنونة منتجات القنب الهندي وتلفيفها طبقاً لأحكام المادتين 46 و47 من هذا القانون ؛
- خرق المنع المنصوص عليه في الفقرة الثانية من المادة 13 أو في المادة 17 أو في المادة 48 من هذا القانون.

المادة 55

تضاعف العقوبات المنصوص عليها في المواد من 50 إلى 54 أعلاه في حالة العود.

يعتبر في حالة العود من سبق الحكم عليه بحكم حائز لقوة الشيء المقضي به من أجل جريمة من الجرائم المنصوص عليها في هذا القانون، وقام بارتكاب جريمة مماثلة قبل مضي خمس سنوات من تمام تنفيذ العقوبة المحكوم عليه بها أو تقادمها.

المادة 56

يدخل هذا القانون حيز التنفيذ ابتداء من تاريخ نشره في الجريدة الرسمية، غير أن الأحكام التي تستلزم صدور نصوص تنظيمية لتطبيقها تدخل حيز التنفيذ ابتداء من تاريخ نشر هذه النصوص في الجريدة الرسمية.

Références

VII. Références Bibliographiques et webographies

- [1] S. Bonini *et al.*, « Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history », *J. Ethnopharmacol.*, vol. 227, sept. 2018, doi: 10.1016/j.jep.2018.09.004.
- [2] ARRESTIER. A, " Cannabis sativa : Quel avenir en thérapeutique ?" 2019.
- [3] R. Hitier, *Cannabis sur ordonnance*. Consulté le: 26 mars 2022. [En ligne Video]. Disponible sur: http://www.film-documentaire.fr/4DACTION/w_fiche_film/43568_1
- [4] *Cannabis médical. Du chanvre indien aux cannabinoïdes de synthèse 3e édition - Michka*. Consulté le: 26 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.decitre.fr/livres/cannabis-medical-9782845943322.html>
- [5] SALAHEDDINE H, "les médicaments issus du Cannabis" 2018 p. 187.
- [6] M. Paczesny, « Cannabis sativa L.: étude botanique et chimique: propriétés médicales et état des lieux sur la réglementation », p. 111.
- [7] « Jamal Bellakhdar - La pharmacopée marocaine traditionnelle - Jamal Bellakhdar », *Éditions Le Fennec*. <https://lefennec.com/livre/la-pharmacopee-marocaine-traditionnelle-jamal-bellakhdar/> (consulté le 26 mars 2022).
- [8] « GUIDE ESSENTIEL SUR LA PLANTE CANNABIS », *Cannabeta*, 9 juillet 2020. <https://www.cannabeta.eu/fr/2020/07/09/guida-essenziale-sulla-pianta-di-cannabis/> (consulté le 26 mars 2022).
- [9] « Macro closeup de trichomes sur le cannabis indica feuille et bourgeons. », *123RF*. https://fr.123rf.com/photo_81993906_macro-closeup-de-trichomes-sur-le-cannabis-indica-feuille-et-bourgeons.html (consulté le 26 mars 2022).
- [10] « Au Maroc, le cannabis “terroir” supplanté par les hybrides - Le Point », https://www.lepoint.fr/monde/au-maroc-le-cannabis-terroir-supplante-par-les-hybrides-10-10-2019-2340466_24.php (consulté le 26 mars 2022).

- [11] « Beldia Marocaine », *CannaWeed*. <https://www.cannaweed.com/variete-cannabis/beldia-marocaine-r4092/> (consulté le 26 mars 2022).
- [12] K. Afsahi et P.-A. Chouvy, « Le haschich marocain, du kif aux hybrides », p. 8.
- [13] « CRITICAL+ 2.0 - Graines », *Delicious Seeds*. <https://www.deliciousseeds.com/fr/critical-2-0.html> (consulté le 26 mars 2022).
- [14] *Regards croisés sur le cannabis*. Consulté le: 26 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/regards-croises-sur-le-cannabis--9782804700638.htm>
- [15] « Maroc: quand la Khardala et les hybrides bouleversent le Rif », *vih.org*. <https://vih.org/20171006/maroc-quand-la-khardala-et-les-hybrides-bouleversent-le-rif/> (consulté le 26 mars 2022).
- [16] D. Lambert, « Les vertus thérapeutiques du Cannabis à travers les millénaires. », *J. Pharm. Belg.*, vol. 56, n° 5, p. 111, 2001.
- [17] H.-C. Lu et K. Mackie, « An introduction to the endogenous cannabinoid system », *Biol. Psychiatry*, vol. 79, n° 7, p. 516- 525, avr. 2016, doi: 10.1016/j.biopsych.2015.07.028.
- [18] E. Masson, « Cannabinoïdes de synthèse: aspects pharmacologiques », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/959029/cannabinoïdes-de-synthese-aspects-pharmacologique> (consulté le 26 mars 2022).
- [19] R. Mechoulam et L. A. Parker, « The endocannabinoid system and the brain », *Annu. Rev. Psychol.*, vol. 64, p. 21- 47, 2013, doi: 10.1146/annurev-psych-113011-143739.
- [20] J. A. Hartsel, J. Eades, B. Hickory, et A. Makriyannis, « Chapter 53 - Cannabis sativa and Hemp », in *Nutraceuticals*, R. C. Gupta, Éd. Boston: Academic Press, 2016, p. 735- 754. doi: 10.1016/B978-0-12-802147-7.00053-X.

- [21] S. Jarvis, S. Rasmussen, et B. Winters, « Role of the Endocannabinoid System and Medical Cannabis », *J. Nurse Pract.*, vol. 13, n° 8, p. 525- 531, sept. 2017, doi: 10.1016/j.nurpra.2017.05.014.
- [22] A. C. Howlett *et al.*, « International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors », *Pharmacol. Rev.*, vol. 54, n° 2, p. 161- 202, juin 2002, doi: 10.1124/pr.54.2.161.
- [23] « Le dico des drogues - Cannabis », *Drogues Info Service*. <https://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Le-dico-des-drogues/Cannabis> (consulté le 26 mars 2022).
- [24] « Cannabis : quels effets sur le comportement et la santé ». <https://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/40> (consulté le 26 mars 2022).
- [25] M. Colizzi et S. Bhattacharyya, « Cannabis use and the development of tolerance: a systematic review of human evidence », *Neurosci. Biobehav. Rev.*, vol. 93, p. 1- 25, oct. 2018, doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.07.014.
- [26] « Le cannabis - Denis Richard, Jean-Louis Senon | Cairn.info ». <https://www.cairn.info/le-cannabis--9782130524977.htm> (consulté le 26 mars 2022).
- [27] C. H. Ashton, « Pharmacology and effects of cannabis: a brief review », *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.*, vol. 178, p. 101- 106, févr. 2001, doi: 10.1192/bjp.178.2.101.
- [28] « Cannabis médical, Edition complète Du chanvre indien aux cannabinoïdes de synthèse - broché - Michka & COLL - Achat Livre | fnac ». <https://livre.fnac.com/a8660490/Michka-etamp-COLL-Cannabis-medical-Edition-complete> (consulté le 26 mars 2022).

- [29] « Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales (4e éd.) - - BRUNETON Jean (EAN13 : 9782743019044) | e-librairie Lavoisier », *Lavoisier*. [https://e.lavoisier.fr/produit/32019/9782743019044/Pharmacognosie%20phytochimie%20plantes%20medicinales%20\(4e%20ed\)](https://e.lavoisier.fr/produit/32019/9782743019044/Pharmacognosie%20phytochimie%20plantes%20medicinales%20(4e%20ed)) (consulté le 26 mars 2022).
- [30] « legalisation_elements_de_langage.pdf ». Consulté le: 26 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.federationaddiction.fr/app/uploads/2012/04/legalisation_elements_de_langage.pdf
- [31] « convention_1961_fr.pdf ». Consulté le: 26 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/1961-Convention/convention_1961_fr.pdf
- [32] « convention_1971_fr.pdf ». Consulté le: 26 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.incb.org/documents/Psychotropics/conventions/convention_1971_fr.pdf
- [33] « 1988Convention_F.pdf ». Consulté le: 26 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.incb.org/documents/PRECURSORS/1988_CONVENTION/1988Convention_F.pdf
- [34] « Légalisé, dépenalisé, prescrit... le cannabis dans le monde en neuf graphiques ». https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2018/01/06/legalise-depenalise-prescrit-le-cannabis-dans-le-monde-en-neuf-graphiques_5238203_4355770.html (consulté le 26 mars 2022).
- [35] ARTE, « Le Dessous des Cartes – Cannabis, un marché mondial », *ARTE Boutique - Films et séries en VOD, DVD, location VOD, documentaires, spectacles, Blu-ray, livres et BD*. https://boutique.arte.tv/detail/ddc_cannabis_un_marche_mondial (consulté le 26 mars 2022).

- [36] « Communiqué de presse • 41ème ECDD revue du cannabis • FAAAT », *FAAAT*, 13 novembre 2018. <https://faaat.net/do-tank-fr/communiquede-presse-•-loms-revise-cette-semaine-la-classification-du-cannabis-•-41eme-ecdd/?lang=fr> (consulté le 26 mars 2022).
- [37] « CARTE. Cannabis médical : où en est-on de la légalisation dans le monde ? - Sciences et Avenir ». https://www.sciencesetavenir.fr/sante/carte-cannabis-medical-ou-en-est-on-de-la-legalisation-dans-le-monde_119870 (consulté le 26 mars 2022).
- [38] « Carte du monde : légalisation / interdiction du cannabis (usage récréatif ou médical) », *Atlasocio.com*. <https://atlasocio.com/cartes/recherche/selection/consommation-cannabis-statut-juridique.php> (consulté le 26 mars 2022).
- [39] P.-A. Chouvy, « Production de cannabis et de haschich au Maroc : contexte et enjeux », *L'Espace Polit. Rev. En Ligne Géographie Polit. Géopolitique*, n° 4, janv. 2008, doi: 10.4000/espacepolitique.59.
- [40] T. Blickman, « Réduction, endiguement ou acceptation », p. 28.
- [41] « Cannabis à usage pharmaceutique au Maroc: Voici pourquoi c'est utopique », *Médias24*, 5 mars 2020. <https://medias24.com/2020/03/05/cannabis-a-usage-pharmaceutique-au-maroc-voici-pourquoi-cest-utopique/> (consulté le 26 mars 2022).
- [42] « Le Maroc s'apprête à légaliser l'usage thérapeutique du cannabis », *France 24*, 12 mars 2021. <https://www.france24.com/fr/afrique/20210312-le-maroc-s-appre-%C3%A0-l%C3%A9galiser-l-usage-th%C3%A9rapeutique-du-cannabis> (consulté le 26 mars 2022).

- [43] « Projet de loi sur l'usage légal du cannabis: voici tout ce qu'il faut savoir - Médias24 ». <https://medias24.com/2021/02/24/projet-de-loi-sur-lusage-legal-du-cannabis-voici-tout-ce-quil-faut-savoir/> (consulté le 26 mars 2022).
- [44] « التفاصيل الكاملة لمضامين مشروع قانون تقنين "الكيف" », *أشكاين*, 23 avril 2021. <https://www.achkayen.com/308392/.html> (consulté le 26 mars 2022).
- [45] « Maghrebvoices | المغرب يحدد مناطق زراعة القنب الهندي.. خبراء: هذه هي الأرباح المتوقعة ».
- [46] « القانون رقم 13.21 المتعلق بالاستعمالات المشروعة للقنب الهندي الصادر بتاريخ 14 يوليوز 2021.pdf », *Google Docs*. https://drive.google.com/file/d/1FCXBXZII8M0H5ZAKjWON6w_CPG2Xv7nF/view?usp=embed_facebook (consulté le 26 mars 2022).
- [47] O. Elhamdaoui, M. Meiouet, A. Ajlal, A. CHERGUI, I. Zakariya, et R. Nejjari, « MEDICINAL CANNABIS AND CHALLENGES OF LEGISLATION IN MOROCCO », *Int. J. Pharmacogn.*, vol. 6, p. 323-328., oct. 2019, doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.IJP.6(10).323-28.
- [48] « Khalid Mouna : le véritable défi du projet de loi sur le cannabis réside dans la création de retombées économiques pour les régions - Actualités - Fondation Institut d'Études Avancées de Nantes ». https://www.iea-nantes.fr/fr/actualites/khalid-mouna-le-veritable-defi-du-projet-de-loi-sur-le-cannabis-reside-dans-la-creation-de-retombees-economiques-pour-les-regions_1029 (consulté le 26 mars 2022).
- [49] M. Paczesny, « Cannabis sativa L.: étude botanique et chimique: propriétés médicales et état des lieux sur la réglementation », p. 111.
- [50] M. Woodbridge, « Access to reliable, evidence-based information still hinders the prescribing of pharmaceutical quality cannabis for therapeutic use », p. 60.

- [51] M. R. Tramèr, D. Carroll, F. A. Campbell, D. J. Reynolds, R. A. Moore, et H. J. McQuay, «Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review », *BMJ*, vol. 323, n° 7303, p. 16- 21, juill. 2001, doi: 10.1136/bmj.323.7303.16.
- [52] «Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18625004/> (consulté le 26 mars 2022).
- [53] B. Jong, D. Prentiss, W. McFarland, R. Machekano, et D. Israelski, « Marijuana Use and Its Association With Adherence to Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Persons With Moderate to Severe Nausea », *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 1999*, vol. 38, p. 43- 6, févr. 2005, doi: 10.1097/00126334-200501010-00008.
- [54] M. Karst et S. Wippermann, « Cannabinoids against pain. Efficacy and strategies to reduce psychoactivity: a clinical perspective », *Expert Opin. Investig. Drugs*, vol. 18, n° 2, p. 125- 133, févr. 2009, doi: 10.1517/13543780802691951.
- [55] F. Grotenhermen, « Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids », *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 42, n° 4, p. 327- 360, 2003, doi: 10.2165/00003088-200342040-00003.
- [56] J. Manzanares, M. Julian, et A. Carrascosa, « Role of the Cannabinoid System in Pain Control and Therapeutic Implications for the Management of Acute and Chronic Pain Episodes », *Curr. Neuropharmacol.*, vol. 4, n° 3, p. 239- 257, juill. 2006.
- [57] R. D. Hosking et J. P. Zajicek, « Therapeutic potential of cannabis in pain medicine† », *BJA Br. J. Anaesth.*, vol. 101, n° 1, p. 59- 68, juill. 2008, doi: 10.1093/bja/aen119.

- [58] V. A. Campbell et A. Gowran, « Alzheimer's disease; taking the edge off with cannabinoids? », *Br. J. Pharmacol.*, vol. 152, n° 5, p. 655- 662, nov. 2007, doi: 10.1038/sj.bjp.0707446.
- [59] K. A. Sieradzan, S. H. Fox, M. Hill, J. P. Dick, A. R. Crossman, et J. M. Brotchie, « Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: a pilot study », *Neurology*, vol. 57, n° 11, p. 2108- 2111, déc. 2001, doi: 10.1212/wnl.57.11.2108.
- [60] J. M. Cunha *et al.*, « Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients », *Pharmacology*, vol. 21, n° 3, p. 175- 185, 1980, doi: 10.1159/000137430.
- [61] « Potential Role of Cannabinoids for Therapy of Neurological Disorders | ». <https://www.taylorfrancis.com/chapters/edit/10.1201/9780429276279-12/potential-role-cannabinoids-therapy-neurological-disorders-consroe-sandyk> (consulté le 26 mars 2022).
- [62] J. E. Beal *et al.*, « Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS », *J. Pain Symptom Manage.*, vol. 10, n° 2, p. 89- 97, févr. 1995, doi: 10.1016/0885-3924(94)00117-4.
- [63] L. Volicer, M. Stelly, J. Morris, J. McLaughlin, et B. Volicer, « Effects of Dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease », *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, vol. 12, p. 913- 9, sept. 1997, doi: 10.1002/(SICI)1099-1166(199709)12:9<913::AID-GPS663>3.0.CO;2-D.
- [64] S. Yazulla, « Endocannabinoids in the Retina: From Marijuana to Neuroprotection », *Prog. Retin. Eye Res.*, vol. 27, n° 5, p. 501- 526, sept. 2008, doi: 10.1016/j.preteyeres.2008.07.002.

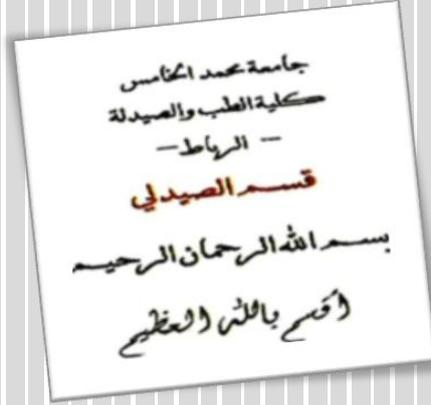
- [65] D. P. Tashkin, B. J. Shapiro, Y. E. Lee, et C. E. Harper, « Effects of smoked marijuana in experimentally induced asthma », *Am. Rev. Respir. Dis.*, vol. 112, n° 3, p. 377- 386, sept. 1975, doi: 10.1164/arrd.1975.112.3.377.
- [66] V. E. Mendizábal et E. Adler-Graschinsky, « Cannabinoids as therapeutic agents in cardiovascular disease: a tale of passions and illusions », *Br. J. Pharmacol.*, vol. 151, n° 4, p. 427- 440, juin 2007, doi: 10.1038/sj.bjp.0707261.
- [67] F. Mach, F. Montecucco, et S. Steffens, « Cannabinoid receptors in acute and chronic complications of atherosclerosis », *Br. J. Pharmacol.*, vol. 153, n° 2, p. 290- 298, janv. 2008, doi: 10.1038/sj.bjp.0707517.
- [68] C. Sánchez, I. Galve-Roperh, C. Canova, P. Brachet, et M. Guzmán, « Delta9-tetrahydrocannabinol induces apoptosis in C6 glioma cells », *FEBS Lett.*, vol. 436, n° 1, p. 6- 10, sept. 1998, doi: 10.1016/s0014-5793(98)01085-0.
- [69] S. O. Jacobsson, T. Wallin, et C. J. Fowler, « Inhibition of rat C6 glioma cell proliferation by endogenous and synthetic cannabinoids. Relative involvement of cannabinoid and vanilloid receptors », *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 299, n° 3, p. 951- 959, déc. 2001.
- [70] « Résumé des Caractéristiques du Produit ». <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0242579.htm> (consulté le 26 mars 2022).
- [71] « Cannabis médical », *Wikipédia*. 15 février 2022. Consulté le: 26 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Cannabis_m%C3%A9dical&oldid=190874402
- [72] « Marinol », *Bad Drug*. <https://www.bad-drug.net/bad-drug/marinol> (consulté le 26 mars 2022).
- [73] « MARINOL (dronabinol) capsules, for oral use », p. 20.

- [74] F. Ramfos, « L'Agence Européenne des Médicaments rend un avis favorable pour l'Epidiolex », *Newsweed*, 6 août 2019. <https://www.newsweed.fr/lagence-europeenne-des-medicaments-rend-un-avis-favorable-pour-lepidiolex/> (consulté le 27 mars 2022).
- [75] « DEA relaxes rules for the only federally approved drug derived from marijuana ». <https://www.inquirer.com/business/weed/epidiolex-cbd-cannabidiol-gw-pharma-roark-dea-fda-20200406.html> (consulté le 27 mars 2022).
- [76] « epidiolex-epar-product-information_fr.pdf ». Consulté le: 27 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidiolex-epar-product-information_fr.pdf
- [77] « Stambouli et al. - 2006 - Caractérisation de l'huile de graines de iCannab.pdf ». Consulté le: 27 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ata-journal.org/articles/ata/pdf/2006/02/ata2006204.pdf>

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



- ✓ أن أراقب الله في مهنتي
- ✓ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيها لتعاليمهم
- ✓ أن أزاوِل مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية
- ✓ أن التزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ✓ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ✓ لاحظي بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة

سنة : 2022

رقم: 66

المساهمة في الدراسة الكيميائية النباتية لثمار ثلاث سلالات من الحشيش في المغرب

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2022

من طرفه

السيد: كريم الشجعي

المزاداد في 14 شتنبر 1992 بتطوان

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : التتراهيدروكانابينول؛ الفحص الكيميائي النباتي؛ القنب؛
تشريع جديد

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد جواد الحارثي

أستاذ في الكيمياء العلاجية

مشرف

السيد رشيد النجاري

أستاذ في الأدوية والعقاقير

عضو

السيد مصطفى بوعطية

أستاذ في الكيمياء التحليلية

عضو

السيد عبد الحق الشرقي

أستاذ في علم النباتات وعلم الأحياء وفيزيولوجيا النبات