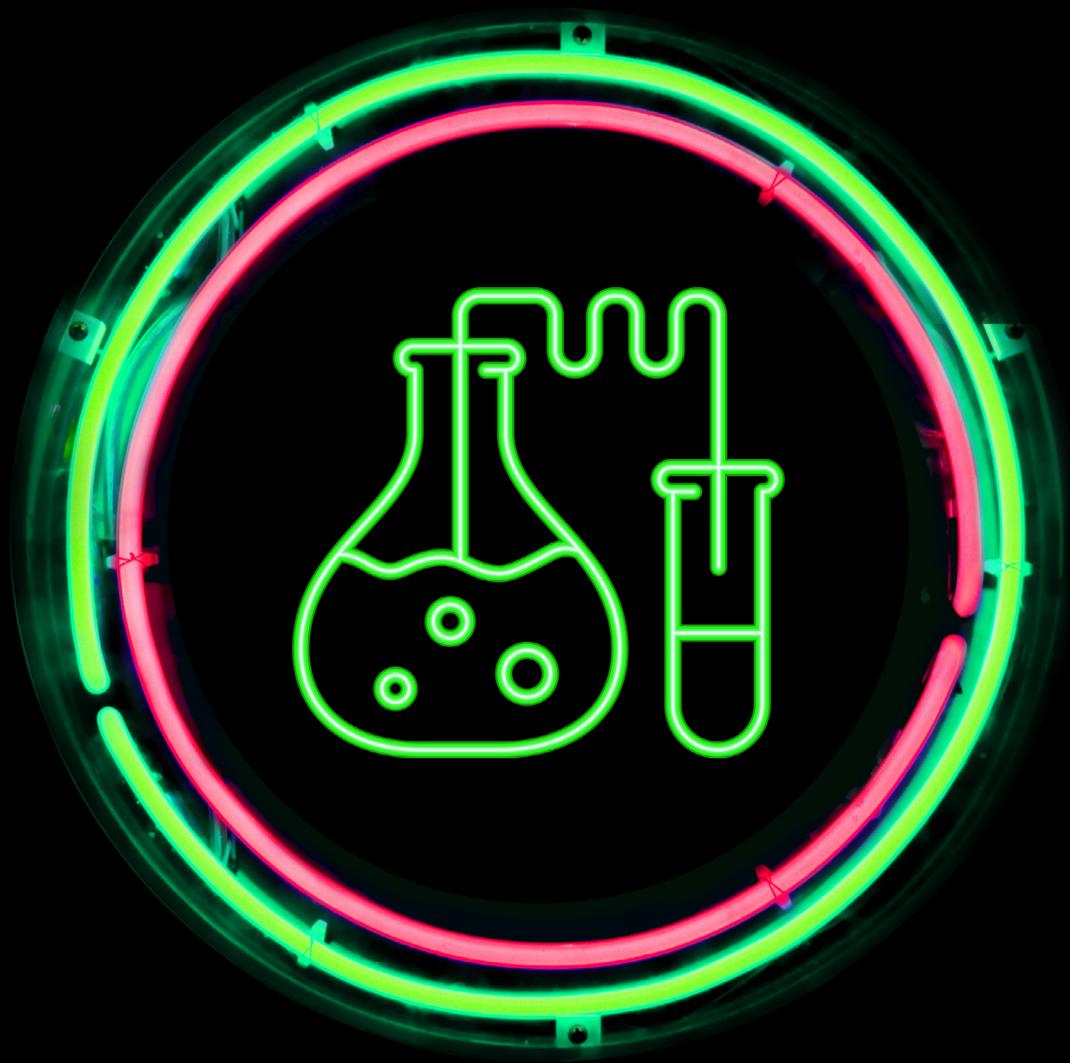


**Deloitte.**



## Biosynthèse du cannabis

Un nouveau débouché  
prometteur pour les entreprises  
du secteur des sciences de la vie

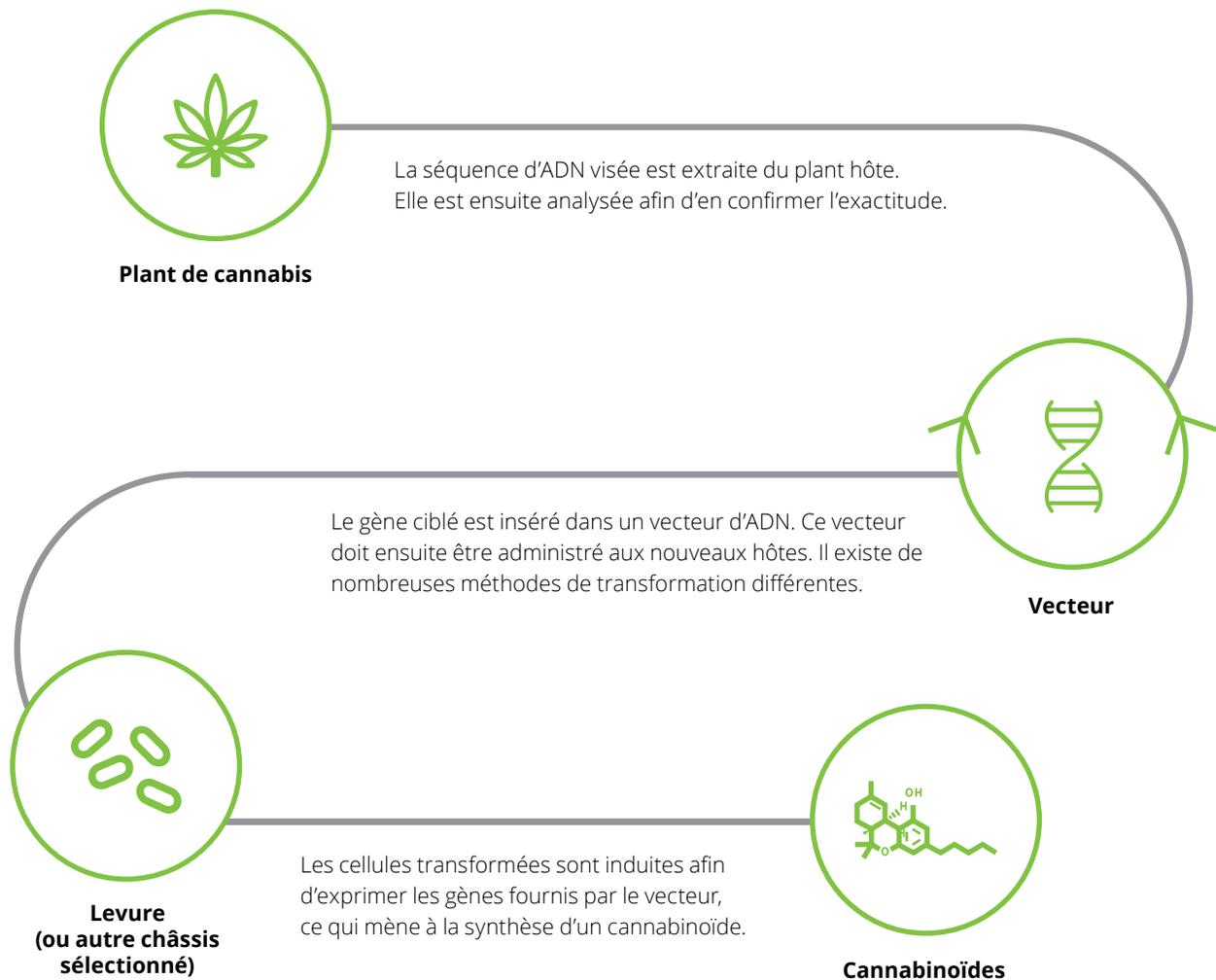
# Table des matières

La biosynthèse en bref	2
L'ère de la biosynthèse des cannabinoïdes est arrivée	4
L'avantage de la biosynthèse	5
Biosynthèse : des difficultés à ne pas négliger	6
Les entreprises du secteur des sciences de la vie peuvent tirer parti des leçons apprises au Canada	7
Considérations clés avant de lancer un programme de biosynthèse des cannabinoïdes	8
Explorer les occasions de la biosynthèse	9

Depuis plusieurs décennies, les entreprises du secteur des sciences de la vie ont recours à la biosynthèse pour produire toute une gamme de produits pharmaceutiques comme l'insuline, les facteurs de coagulation sanguine et les hormones de croissance humaine. Plus récemment, des chercheurs se sont demandé s'il serait possible d'utiliser le même procédé pour accélérer la production de cannabinoïdes comme le tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD). Au départ, ces recherches paraissaient intéressantes surtout pour les entreprises du secteur du cannabis, notamment celles qui souhaitaient commercialiser des produits comestibles à base de cannabis et d'autres produits dérivés. La biosynthèse des cannabinoïdes pourrait cependant aussi créer des débouchés attrayants dans le secteur des sciences de la vie, car elle pourrait mener à la création de nouveaux traitements efficaces et rentables.

# La biosynthèse en bref

**Figure 1 : Aperçu simplifié des étapes de la création d'un hôte microbien pour la biosynthèse du cannabis**



La biosynthèse est un processus consistant à modifier génétiquement un organisme afin qu'il produise des composés biologiques actifs. Un certain nombre de techniques et de technologies peuvent être utilisées pour faire de la biosynthèse et de nouvelles émergent sans cesse. Les levures, les bactéries et les champignons sont souvent les organismes hôtes utilisés, mais des chercheurs se penchent actuellement sur l'utilisation d'autres organismes, comme les microalgues, et même des cultures de tissus animaux<sup>1</sup>.

On trouvera à la figure 1 un exemple simplifié de technique de biosynthèse.

En termes généraux, la biosynthèse commence par l'identification et l'extraction par des scientifiques d'un gène digne d'intérêt. Ils insèrent ensuite ce gène dans un « vecteur » d'ADN, aussi appelé « plasmide », qui contient les outils nécessaires à la transformation de l'organisme hôte (p. ex., une levure). Le vecteur/plasmide est ensuite administré à l'organisme hôte afin qu'il croisse dans un média enrichi par des composés qui stimulent l'expression du gène en question.

La biosynthèse en laboratoire présente des avantages par rapport aux processus de production traditionnelle. Elle est

notamment plus efficace et moins coûteuse, elle utilise moins de ressources et génère des produits d'une qualité plus égale. Par exemple, lorsque la méthode de synthèse de l'insuline à partir d'*E. coli* a été commercialisée, elle a remplacé un processus traditionnel qui nécessitait des milliers de pancréas de porcs et de bovins pour produire une fraction de la quantité d'insuline dont on dispose aujourd'hui. La biosynthèse de l'insuline a sauvé des millions de vies humaines, car elle a permis de produire en quantité suffisante une insuline de qualité tout en réduisant considérablement les coûts de production et le nombre de ressources utilisées.



# L'ère de la biosynthèse des cannabinoïdes est arrivée

En 2019, des chercheurs de l'Université de Californie à Berkeley ont trouvé un moyen de manipuler génétiquement la levure de bière ordinaire et de s'en servir pour produire du THC et du CBD, les principaux cannabinoïdes présents dans les plants de cannabis. Le processus est similaire à celui décrit précédemment. Ces chercheurs ont aussi produit de nouveaux cannabinoïdes qui n'existent pas à l'état naturel dans la plante<sup>2</sup>.

Pourquoi cette découverte devrait-elle intéresser les entreprises du secteur des sciences de la vie? Parce que malgré l'existence de preuves anecdotiques des bienfaits du cannabis dans le traitement d'un large éventail de problèmes de santé, allant de la douleur et de l'inflammation en passant par le stress, les troubles du sommeil et d'autres encore, en l'absence d'études cliniques, il est impossible d'obtenir des preuves scientifiques de ces présomptions<sup>3</sup>. Il a été démontré hors de tout doute que les cannabinoïdes agissent sur le système endocrinien et sur le cerveau. L'Epidiolex, un médicament à base de CBD vendu sur ordonnance, a été approuvé pour le traitement de deux formes rares d'épilepsie<sup>4</sup> et il fait actuellement l'objet de recherches pour une utilisation éventuelle dans le traitement d'autres maladies.

Outre ces effets connus, il reste encore beaucoup de choses à découvrir sur les cannabinoïdes, car les scientifiques continuent d'approfondir leur connaissance du système endocannabinoïde sur lequel le THC et le CBD agissent. Les endocannabinoïdes, des molécules produites par le corps humain,

ont d'abord été découverts en 1992. La fonction du système endocannabinoïde semble être d'agir dans le maintien de l'homéostasie du corps humain, c'est-à-dire son harmonie biologique lorsque surviennent des changements dans son environnement. Des recherches subséquentes ont démontré que le système endocannabinoïde intervient dans un large éventail de processus : douleur, mémoire, humeur, appétit, stress, sommeil, métabolisme, système immunitaire et reproduction<sup>5</sup>. Dans le secteur des sciences de la vie, le système endocannabinoïde est un sujet de recherche à la fois riche et prometteur pour la mise au point d'innombrables nouveaux traitements.

La biosynthèse offre aux entreprises de ce secteur les moyens d'explorer le potentiel du THC et du CBD dans le domaine de la santé et du mieux-être, mais aussi celui de douzaines de cannabinoïdes mineurs rares qui peuvent être extraits uniquement à des concentrations extrêmement faibles à l'état naturel. Ces cannabinoïdes rares seraient virtuellement impossibles à produire en quantité suffisante au moyen de méthodes traditionnelles en raison de la quantité énorme de cannabis qu'il faudrait cultiver pour en obtenir suffisamment. De plus, le processus de biosynthèse comme tel peut mener à la création de nouvelles molécules qui, bien qu'elles puissent paraître semblables aux cannabinoïdes, pourraient posséder des propriétés chimiques et biologiques uniques. Qu'ils soient naturels ou synthétiques, ces composés pourraient servir de base à la création de nouveaux agents thérapeutiques.

## Des cannabinoïdes pourraient-ils remplacer des traitements pharmaceutiques traditionnels?

Des chercheurs de l'Université de Victoria ont découvert que près de 70 % des patients utilisant du cannabis à des fins médicales le consomment en guise de substitut à des médicaments vendus sur ordonnance, et plus particulièrement à la place d'opiacés/opioides, d'antidépresseurs ou d'anxiolytiques, ou en remplacement d'analgésiques non opioïdes<sup>7</sup>.



# L'avantage de la biosynthèse

Les méthodes actuelles de fabrication des cannabinoïdes sont très conventionnelles et exigent énormément de ressources. Des quantités massives de plants de cannabis doivent être plantés, cultivés et récoltés, sans compter que la culture en serre du cannabis exige d'énormes investissements en capital et en énergie. Le THC, le CBD et les autres cannabinoïdes doivent ensuite être extraits et purifiés, un processus globalement coûteux et inefficace qui génère des composés à

composition chimique très variable et de qualité inégale. La biosynthèse, en revanche, permet la production de lots de cannabinoïdes dans des conditions contrôlées à l'extrême, ce qui améliore grandement l'uniformité et la qualité de la production, et ce, à un coût moindre.

Par ailleurs, le nombre élevé de cannabinoïdes actifs dans les plants de cannabis fait en sorte qu'il est difficile pour les chercheurs de déterminer si

un effet donné est produit par un élément unique du cannabis ou s'il découle plutôt de l'effet conjugué de nombreux éléments. En isolant les cannabinoïdes individuellement grâce à la biosynthèse, les chercheurs arrivent à établir des liens directs entre la cause et l'effet, ce qui offre aux entreprises du secteur des sciences de la vie un avantage sur le plan de la découverte de médicaments.

## Comparaison des méthodes de production des cannabinoïdes

Production traditionnelle	Biosynthèse <sup>6</sup>
<b>Saison de croissance de trois mois</b> à l'extérieur, la saison de croissance du cannabis est de trois mois et à l'intérieur elle exige des lampes à rayons infrarouges, des ventilateurs, etc.	<b>Culture sur toute l'année</b> culture possible toute l'année dans un laboratoire utilisant des bactéries modifiées génétiquement ou un autre organisme hôte
<b>4 à 6 récoltes par année</b> pour la culture en serre	<b>Jusqu'à 23 récoltes par année</b> par bioréacteur
<b>Qualité variable</b> en raison des facteurs environnementaux, des insectes nuisibles, de la dérive génétique	<b>Qualité uniforme</b> grâce à l'environnement contrôlé en laboratoire
<b>95 %</b> de la biomasse des plants est gaspillée	<b>0 %</b> de plants gaspillés
<b>Rendement de 16 tonnes</b> pour une superficie de culture en serre d'un million de pieds carrés	<b>Rendement de 1 000 tonnes</b> pour une installation de production de taille similaire
<b>Pureté variable</b>	<b>Pur à 99 %</b>
Coût du CBD <b>5 000 \$/kg</b>	Coût du CBD <b>&lt;1 000 \$/kg</b>

# Biosynthèse : des difficultés à ne pas négliger

Même si la biosynthèse des cannabinoïdes est très prometteuse autant pour les entreprises productrices de cannabis que pour celles du secteur des sciences de la vie, certaines difficultés doivent encore être surmontées. De nombreuses organisations et institutions investissent dans la recherche sur la biosynthèse des cannabinoïdes et dans la création d'outils et de procédés, mais une bonne partie du travail accompli à ce jour demeure de la recherche théorique. Les expériences et les efforts de validation de concept demeurent très limités et n'ont produit à ce jour que des quantités infimes de composés de cannabinoïdes.

Le problème réside en partie dans les hôtes. Les chercheurs consacrent parfois beaucoup de temps (des mois) à un organisme hôte particulier pour finalement

constater que celui-ci ne donne pas les résultats escomptés. Les différents hôtes créent des environnements différents et ces environnements influent sur le comportement des enzymes en cause dans la création des cannabinoïdes, ce qui leur confère en quelque sorte un « caractère individuel ». Les cannabinoïdes sont aussi, semble-t-il, assez toxiques pour les organismes hôtes, d'où la nécessité pour les chercheurs de trouver des microorganismes capables de résister à des degrés de toxicité élevés, comme les algues et le microorganisme utilisé pour produire la tequila. Le développement d'organismes hôtes capables de servir à la production à grande échelle de cannabinoïdes est un processus incroyablement lent. Chaque gène ajouté à l'hôte cible doit subir de multiples étapes d'évaluation, un travail long,

et la production doit ensuite être évaluée afin d'y détecter les molécules cibles.

Même lorsqu'on trouve un hôte prometteur, l'augmentation de la production peut être très complexe. Un bioréacteur qui peut produire avec fiabilité une petite quantité de composé peut être incapable d'atteindre le rendement supérieur nécessaire à la rentabilisation de la production. Le passage à une production plus massive peut aussi engendrer des bizarreries ou des problèmes inattendus : des microfluctuations de la température dans un système de culture en continu de 25 litres, par exemple, peuvent provoquer chez les organismes hôtes des comportements variables et la création de composés différents.

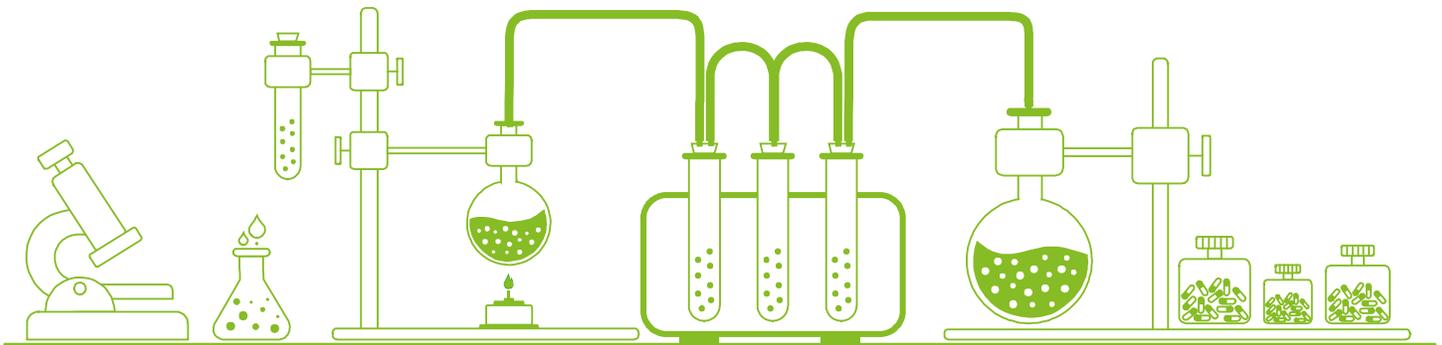


# Les entreprises du secteur des sciences de la vie peuvent tirer parti des leçons apprises au Canada

Depuis la légalisation de certaines formes de cannabis récréatif en 2018 et l'expansion subséquente de la légalisation aux produits comestibles à base de cannabis et à d'autres produits dérivés en 2019, le secteur de cannabis au Canada a tiré de nombreuses leçons. Il reste aussi à l'avant-garde du secteur mondial du cannabis. Il possède les compétences, l'expérience, l'accès aux capitaux, les partenariats de recherche universitaires et le cadre réglementaire nécessaires pour offrir aux entreprises du secteur des sciences de la vie la possibilité de profiter des occasions qui s'offrent dans la recherche sur la biosynthèse des cannabinoïdes et y investir. Le secteur du cannabis au Canada a également tiré de nombreuses leçons depuis.

Les entreprises mondiales peuvent tirer parti de l'expérience du Canada pour accélérer leur propre infrastructure et biosynthèse.

Plusieurs pays ont imité le Canada et légalisé le cannabis médical et récréatif, et il y en aura d'autres. La recherche sur la biosynthèse des cannabinoïdes est donc appelée à s'accélérer et des essais cliniques suivront inévitablement. La découverte de médicaments à base de cannabinoïdes n'est plus qu'une question de temps.



# Considérations clés avant de lancer un programme de biosynthèse des cannabinoïdes

La biosynthèse des cannabinoïdes est extrêmement prometteuse pour les entreprises du secteur des sciences de la vie à la recherche de nouveaux composés susceptibles de servir de base à des traitements pharmaceutiques efficaces et rentables ainsi qu'à d'autres produits. La recherche est encore embryonnaire et le moment est donc idéal pour ces entreprises d'investir dans ce domaine et creuser l'écart entre elles et leurs concurrentes.

Toutefois, certains facteurs importants doivent être pris en compte avant de se lancer dans un tel programme. En voici quelques-uns :



## Obtention des permis appropriés

Avant de s'engager dans des recherches, les entreprises devront obtenir les permis requis des organismes de réglementation appropriés. Elles pourraient être d'avis que la biosynthèse se situe dans une zone grise. Au Canada, par exemple, les entreprises ont théoriquement besoin d'un permis de transformation standard, de microtransformation ou de recherche pour extraire des cannabinoïdes d'un plant de cannabis. Pourtant, au moment où cet article a été rédigé, aucune entreprise n'avait à notre connaissance obtenu un permis de microtransformation pour des activités de biosynthèse. La biosynthèse des cannabinoïdes se fait généralement en vertu de permis d'activités de recherche et de développement assujetties à des protocoles devant être soumis aux organismes de réglementation. Une entreprise du secteur des sciences de la vie pourrait par exemple soumettre un protocole général, mais obtenir un permis l'autorisant uniquement à mener les activités mentionnées dans ledit protocole.



## Sélection du bon hôte

Les entreprises du secteur des sciences de la vie disposent d'une multitude de choix d'organismes hôtes pour leurs recherches sur la biosynthèse, des simples bactéries aux algues et à d'autres. La nature même de la recherche scientifique fait en sorte que l'hôte choisi pourrait finalement ne pas convenir pour différentes raisons : rendement insuffisant, toxicité, incapacité d'augmenter la production, etc. Les dirigeants d'entreprise devraient par conséquent collaborer avec leurs scientifiques pour que le choix d'un hôte donné repose sur un raisonnement clair. Ils devraient aussi passer en revue la documentation pertinente, s'entretenir avec des experts en la matière et apprendre des erreurs commises par d'autres chercheurs avant d'entreprendre des recherches approfondies dans une direction précise.



## Tenue d'essais cliniques

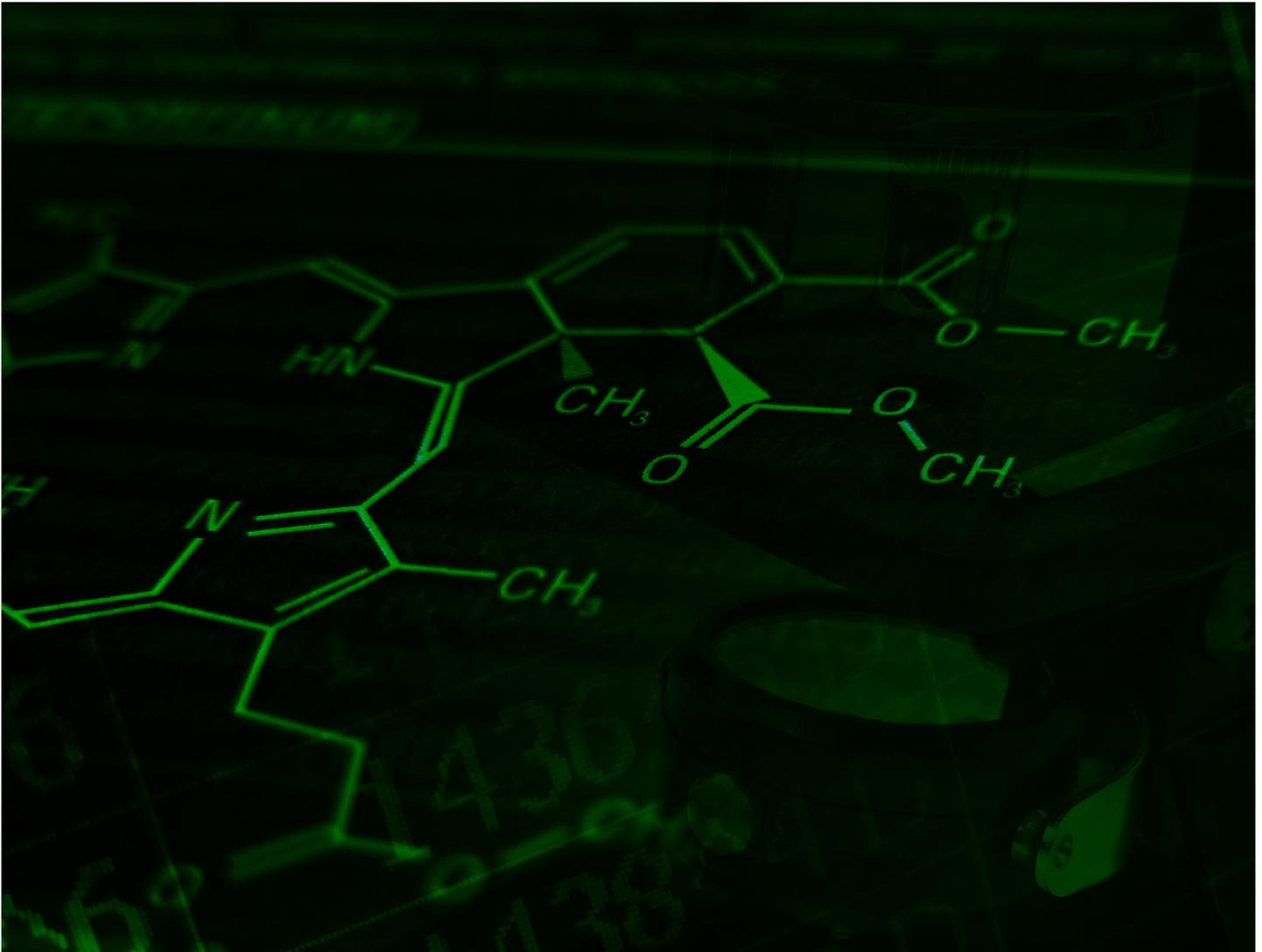
Les consommateurs auront beau vanter les nombreux bienfaits du cannabis sur la santé et le mieux-être, les organismes de réglementation sont beaucoup plus sceptiques. Les entreprises dont les recherches sur la biosynthèse permettront de produire avec succès un cannabinoïde devront donc ensuite effectuer des essais cliniques qui établiront sans doute possible que cette molécule est efficace dans le traitement d'une maladie donnée ou génère un avantage précis pour la santé. Avant de procéder à ces essais, les entreprises doivent cependant recevoir l'autorisation des autorités sanitaires pertinentes qui régissent le processus. Par ailleurs, toutes les substances utilisées dans les essais cliniques au-delà de la phase 1 doivent pouvoir être produites conformément aux bonnes pratiques de fabrication utilisées dans les installations pharmaceutiques.

# Explorer les occasions de la biosynthèse

Des progrès récents dans la biosynthèse des cannabinoïdes ouvrent de nouveaux horizons aux entreprises du secteur des sciences de la vie à la recherche de nouveaux composés susceptibles d'être utilisés à des fins de santé et de mieux-être et, encore

plus important, dans la création de nouveaux traitements pharmaceutiques. La biosynthèse peut aussi permettre à des entreprises de produire ces cannabinoïdes plus efficacement que les méthodes traditionnelles : coûts réduits et uniformité des résultats et de leur

qualité. Le moment est venu pour les entreprises du secteur des sciences de la vie d'investir dans la biosynthèse des cannabinoïdes et d'entamer sans tarder leur périple de découverte.



# Notes de fin

1. Vavitsas, K., Costa, K., Limas, M., Joseph-Nelson, B., et Cumbers, J. *Cannabinoid Fermentation : Scalability, Purity, and Sustainability for an Emerging Market*. <https://geneticliteracyproject.org/wp-content/uploads/2019/06/Cannabinoid-Fermentation-SynBioBeta-Industry-Report-June-2019.pdf>. Site consulté le 24 mai 2020.
2. Berkeley News, « Yeast produce low-cost, high-quality cannabinoids ». <https://news.berkeley.edu/2019/02/27/yeast-produce-low-cost-high-quality-cannabinoids/>. Site consulté le 24 mai 2020.
3. MacCallum, C., et Russon, E. (2018). « Practical considerations in medical cannabis administration and dosing », *European Journal of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.01.004>. Site consulté le 24 mai 2020.
4. CBC News, « U.S. FDA approves 1<sup>st</sup> prescription drug made from marijuana ». <https://www.cbc.ca/news/health/epidiolex-fda-us-1.4721441>. Site consulté le 24 mai 2020.
5. UCLA Health, « Human Endocannabinoid system ». <https://www.uclahealth.org/cannabis/human-endocannabinoid-system>. Site consulté le 24 mai 2020.
6. Vavitsas, K., Costa, K., Limas, M., Joseph-Nelson, B., and Cumbers, J. *Cannabinoid Fermentation : Scalability, Purity, and Sustainability for an Emerging Market*. <https://geneticliteracyproject.org/wp-content/uploads/2019/06/Cannabinoid-Fermentation-SynBioBeta-Industry-Report-June-2019.pdf>. Site consulté le 24 mai 2020.
7. Lucas, P., Baron, E., et Jikomes, N. (2019). « Medical cannabis patterns of use and substitution for opioids & other pharmaceutical drugs, alcohol, tobacco, and illicit substances; results from a cross-sectional survey of authorized patients », *Harm Reduction Journal* 16(9). <https://doi.org/10.1186/s12954-019-0278-6>. Site consulté le 24 mai 2020.

## Personne-ressource

### **Bill Stamatis**

Associé,  
Conseils financiers  
bstamatis@deloitte.ca

## Remerciements

### **Jason Ding**

Associé,  
Sciences de la vie et des soins de santé  
jasonding@deloitte.ca

### **Rishi Malkani**

Associé, Services-conseils en F&A,  
Leader du secteur du cannabis  
rmalkani@deloitte.ca

### **CCI Deloitte**



[www.deloitte.ca](http://www.deloitte.ca)

La présente publication ne contient que des renseignements généraux, et Deloitte n'y fournit aucun conseil ou service professionnel dans les domaines de la comptabilité, des affaires, des finances, du placement, du droit ou de la fiscalité, ni aucun autre type de service ou conseil. Elle ne remplace donc pas les services ou conseils professionnels et ne devrait pas être utilisée pour prendre des décisions ou des mesures susceptibles d'avoir une incidence sur votre entreprise. Avant de prendre des décisions ou des mesures qui peuvent avoir une incidence sur votre entreprise, vous devriez consulter un conseiller professionnel reconnu. Deloitte n'est pas responsable des pertes que subirait une personne parce qu'elle se serait fiée au contenu de la présente publication.

#### À propos de Deloitte

Deloitte offre des services dans les domaines de l'audit et de la certification, de la consultation, des conseils financiers, des conseils en gestion des risques, de la fiscalité et d'autres services connexes à de nombreuses sociétés ouvertes et fermées dans différents secteurs. Deloitte sert quatre entreprises sur cinq du palmarès Fortune Global 500<sup>MD</sup> par l'intermédiaire de son réseau mondial de cabinets membres dans plus de 150 pays et territoires, qui offre les compétences de renommée mondiale, le savoir et les services dont les clients ont besoin pour surmonter les défis d'entreprise les plus complexes. Deloitte S.E.N.C.R.L./s.r.l., société à responsabilité limitée constituée en vertu des lois de l'Ontario, est le cabinet membre canadien de Deloitte Touche Tohmatsu Limited. Deloitte désigne une ou plusieurs entités parmi Deloitte Touche Tohmatsu Limited, société fermée à responsabilité limitée par garanties du Royaume-Uni, ainsi que son réseau de cabinets membres dont chacun constitue une entité juridique distincte et indépendante. Pour une description détaillée de la structure juridique de Deloitte Touche Tohmatsu Limited et de ses sociétés membres, voir [www.deloitte.com/ca/apropos](http://www.deloitte.com/ca/apropos).

Notre raison d'être mondiale est d'avoir une influence marquante. Chez Deloitte Canada, cela se traduit par la création d'un avenir meilleur en accélérant et en élargissant l'accès au savoir. Nous croyons que nous pouvons concrétiser cette raison d'être en incarnant nos valeurs communes qui sont d'ouvrir la voie, de servir avec intégrité, de prendre soin les uns des autres, de favoriser l'inclusion et de collaborer pour avoir une influence mesurable.

Pour en apprendre davantage sur les quelque 312 000 professionnels de Deloitte, dont plus de 12 000 font partie du cabinet canadien, veuillez nous suivre sur [LinkedIn](#), [Twitter](#), [Instagram](#) ou [Facebook](#).