

# Dissiper la fumée entourant le cannabis

## Usage de cannabis et de cannabinoïdes à des fins médicales – version actualisée

### Harold Kalant, Ph.D.

Département de pharmacologie et de toxicologie de l'Université de Toronto, Centre de toxicomanie et de santé mentale

### Amy J. Porath-Waller, Ph.D.

Centre canadien de lutte contre les toxicomanies

*Le présent rapport est le cinquième d'une série sur les effets du cannabis sur divers aspects du fonctionnement et du développement de la personne. Ce rapport sur l'usage du cannabis et des cannabinoïdes à des fins médicales fait la mise à jour d'un rapport précédent et fait état de nouvelles données de recherche qui valident et approfondissent nos connaissances sur la question. Les autres rapports de la série, eux, portent sur les effets de l'usage chronique sur le fonctionnement cognitif et la santé mentale, les effets du cannabis pendant la grossesse, le cannabis au volant et les troubles respiratoires causés par le cannabis. Cette série s'adresse à un large public, notamment les professionnels de la santé, les décideurs et les chercheurs.*

### Points clés

- Les professionnels de la santé doivent avoir accès aux meilleures données scientifiques disponibles pour pouvoir aider leurs patients à faire des choix éclairés concernant l'usage de cannabis et de cannabinoïdes à des fins médicales. Il existe un important besoin d'établir des essais cliniques potentiels bien conçus au Canada qui évaluent l'efficacité du cannabis et des cannabinoïdes pour le traitement d'une variété de conditions.
- Selon des données probantes, le cannabis et les cannabinoïdes ont montré leur efficacité à soulager la nausée, les vomissements et certains types de douleur ainsi qu'à stimuler l'appétit. Cela dit, il n'y a pas suffisamment de recherches pour promouvoir l'utilisation du cannabis et des cannabinoïdes en tant que solution de première ligne pour soigner ces symptômes.
- Il faut faire plus de recherches afin de déterminer les risques associés à l'usage de cannabis à des fins médicales. Cependant, les recherches sur l'usage chronique de cannabis ont constaté que cette substance est liée à des risques et des méfaits comme une diminution des fonctions cognitives ainsi que des symptômes respiratoires nocifs.
- Les patients qui ingèrent du cannabis à des fins médicales n'ont pas accès à la dose fiable, normalisée et reproductible qu'ils obtiendraient en consommant des produits cannabinoïdes administrés à des doses contrôlées (p. ex. capsules, vaporisateurs oraux).
- Des recherches se penchent actuellement sur l'efficacité des éventuels usages thérapeutiques des produits cannabinoïdes pour soulager des conditions comme la sclérose en plaques, les troubles psychiatriques, l'épilepsie, les maladies inflammatoires, le cancer, l'obésité, le glaucome et les maladies neurodégénératives. Bien que les résultats de ces recherches soient contradictoires ou insuffisants pour en tirer des conclusions, il y a de nouvelles recherches prometteuses qui appuient le traitement de certaines de ces conditions.



Centre canadien de lutte  
contre les toxicomanies  
Canadian Centre  
on Substance Abuse

Collaboration. Connaissance. Changement.  
Partnership. Knowledge. Change.



## Contexte

Après l'alcool, le cannabis, aussi appelé marijuana, est la substance psychoactive la plus répandue au Canada. Selon l'Enquête canadienne sur le tabac, l'alcool et les drogues (ECTAD) de 2013, 10,6 % des Canadiens de 15 ans et plus ont dit avoir consommé du cannabis au cours de la dernière année (Statistique Canada, 2015), soit un taux pratiquement identique à celui de 2012 (10,2 %). La consommation de cannabis est généralement plus répandue chez les jeunes : le taux d'usage dans la dernière année était de 22,4 % chez les jeunes de 15 à 19 ans et de 26,2 % chez les jeunes adultes de 20 à 24 ans. De plus, environ 28 % des Canadiens de 15 ans et plus qui ont pris du cannabis dans les trois derniers mois ont affirmé qu'ils en consommaient tous les jours ou presque en 2012.

Selon un nombre croissant de données, le cannabis nuit à plusieurs sphères de la vie des personnes touchées, notamment la santé mentale et physique, les fonctions cognitives, la capacité à conduire un véhicule et le développement avant et après la naissance des enfants (McInnis et Porath-Waller, 2016; Porath-Waller, 2015; Beirness et Porath-Waller, 2015; McInnis et Plecas, 2016). Cependant, le cannabis et certains de ses dérivés ont longuement servi de médicaments dans de nombreuses parties du monde. Des monographies rigoureuses et largement évoquées portant sur le cannabis à des fins médicales ont été publiées par Ben Amar (2006), Santé Canada (2013a) et l'Organisation mondiale de la Santé (Madras, 2015).

Selon l'Enquête de surveillance canadienne de la consommation d'alcool et de drogues (ESCCAD) de

2011, 17,7 % des personnes de 15 ans et plus qui ont consommé du cannabis déclarent l'avoir fait pour des raisons médicales (Santé Canada, 2013b). On a posé des questions aux Canadiens par rapport à leur consommation autodéclarée de cannabis à des fins médicales dans le cadre de plusieurs enquêtes réalisées auprès de la population générale. Les résultats d'une enquête réalisée en Ontario, bien que celle-ci remonte à 1998, ont révélé qu'au cours de l'année précédant l'enquête, 1,9 % des adultes de 18 ans et plus ont déclaré avoir consommé du cannabis à des fins médicales, alors que 6,8 % d'entre eux déclaraient une consommation récréative (Adlaf, Begin et Sawka, 2005). Selon les résultats de l'Enquête sur les toxicomanies au Canada de 2004, parmi le 14 % de Canadiens de 15 ans et plus qui ont déclaré avoir consommé du cannabis au cours de l'année précédente, 29 % d'entre eux ont dit avoir pris du cannabis ou du haschisch pour soulager la douleur, les nausées, le glaucome, la sclérose en plaques, la dépression ou un autre trouble médical (Ogborne, Smart et Adlaf, 2000).

Selon le Bureau du cannabis médical de Santé Canada, les producteurs autorisés ont déclaré que 53 649 clients canadiens s'étaient inscrits pour recevoir de la marijuana à des fins médicales (communication personnelle, 16 mai 2016). À compter du 31 mars 2016, il y a eu un total de 361 076 envois, dont 58 % ont été expédiés à des clients en Ontario, 13 % en Alberta et 6 % en Colombie-Britannique. Par ailleurs, à compter du 31 janvier 2016, plus de 80 500 professionnels de la santé exerçaient leurs fonctions au Canada (Association médicale canadienne, 2016), et 6 395 d'entre eux avaient fourni des documents médicaux aux clients autorisés en vertu du *Règlement sur la marijuana à des fins médicales* (RMFM).

*Le cannabis est une matière verdâtre ou brunâtre consistant en sommités fleuries, fruits et feuilles séchés du plant de cannabis, le Cannabis sativa. Le haschisch, ou résine de cannabis, est la sécrétion résineuse brun foncé ou noire des sommités fleuries du plant de cannabis. Il produit divers effets aigus : entre autres, il rend euphorique et détend, augmente la sociabilité et la sensibilité des sens, mais entraîne également des changements de perception, déforme la notion du temps et cause des déficits d'attention, des pertes de mémoire, des tremblements et une diminution des capacités motrices. Le cannabis est régi par la Loi réglementant certaines drogues et autres substances, ce qui veut dire que sa production, sa possession, sa distribution et sa vente sont illégales. Il existe une exception pour les personnes en possession de cannabis prescrit par un médecin, à des fins médicales. Depuis juillet 2015, les producteurs autorisés peuvent distribuer du cannabis à des fins médicales, qu'il soit frais, séché ou sous forme d'huile (Santé Canada, 2015). À compter du 24 août 2016, en vertu du Règlement sur l'accès au cannabis à des fins médicales, les Canadiens titulaires d'un document médical peuvent faire pousser un montant limité de cannabis à des fins médicales pour leur usage personnel, ou ils peuvent désigner quelqu'un qui le fera pour eux. Le gouvernement canadien élu en 2015 a indiqué qu'il entend légaliser et réglementer le cannabis à des fins non médicales au printemps 2017. On s'attend à ce que la relation entre le marché médical et le marché non médical soit clarifiée dans le cadre réglementaire.*

Ce rapport, le cinquième d'une série sur les effets du cannabis sur divers aspects du fonctionnement et du développement de la personne (voir Beirness et Porath-Waller, 2015; McInnis et Plecas, 2016; Porath-Waller, 2015; McInnis et Porath-Waller, 2016), examine les recherches sur l'usage de cannabis et de cannabinoïdes à des fins médicales. Le rapport analyse d'abord les données disponibles, puis les incidences sur les politiques et les pratiques.

## Le cannabis comme médicament

L'usage du cannabis comme agent médical remonte à il y a fort longtemps, tant en médecine populaire qu'en médecine professionnelle (Kalant, 2001). L'ère moderne du cannabis a connu ses débuts au milieu du 19<sup>e</sup> siècle, lorsque O'Shaughnessy (1843) a décrit l'usage de préparations grossières à base de cannabis pour traiter les spasmes musculaires et les convulsions en Inde. Plus tard, l'utilisation de cette plante a été observée dans la médecine populaire de ce pays. En effet, on s'en servait pour soulager de nombreux symptômes de maladie, comme la douleur, la diarrhée, la fièvre, l'anxiété, l'insomnie et le manque d'appétit (Kalant, 1972). O'Shaughnessy a envoyé des échantillons de cannabis indien à Londres, où ils ont été analysés pour créer des extraits normalisés. Ces derniers ont été ajoutés aux pharmacopées des drogues et des préparations médicinales reconnues de l'Angleterre et des États-Unis, ce qui popularisa la consommation de cannabis à des fins médicales dans de nombreuses parties du monde.

Or, au 20<sup>e</sup> siècle, l'usage du cannabis à des fins médicales a connu un déclin graduel en raison de son manque de fiabilité, que l'on attribuait au contenu variable des extraits et de leur durée de conservation limitée. D'autres drogues, tant naturelles que synthétiques, ont largement remplacé le cannabis, celles-ci étant considérées comme plus puissantes et plus fiables. Par exemple, une variété de drogues naturelles et synthétiques semblables à l'opium ont remplacé le cannabis en tant qu'analgésique. Les barbituriques, eux, ont supplanté le cannabis en tant que substance pour causer le sommeil et calmer les convulsions. Lorsque le cannabis est devenu illégal dans bon nombre de pays entre 1923 et 1952, peu d'objections se sont fait entendre, puisque la drogue était déjà largement désuète à cette époque.

La réapparition de l'intérêt envers le cannabis dans les pays de l'Occident dans les années 1960 est largement attribuable à l'usage non médical qu'en faisaient les jeunes pour provoquer une euphorie et faciliter les échanges sociaux (« l'effet euphorique »). Cependant, puisque

l'intérêt scientifique par rapport au cannabis a été ravivé, on s'est relancé dans l'exploration des éventuels usages thérapeutiques de cette substance. En fait, cet intérêt a grandement augmenté depuis la découverte du système endocannabinoïde et de ses nombreuses activités physiologiques dans de nombreux organes et tissus du corps. Ces activités sont explorées plus tard dans le présent rapport.

## Cannabinoïdes

Les importants éléments pharmacologiques actifs du cannabis (appelés « cannabinoïdes ») ont été isolés, identifiés sur le plan chimique et synthétisés par Adams et Baker (1940), et leur structure moléculaire détaillée a été précisée dans les années 1960 (Gaoni et Mechoulam, 1964). Le début des années 1990 a été marqué par une progression rapide des connaissances sur la façon dont les effets des cannabinoïdes se font ressentir dans les différentes parties du corps. Par conséquent, il existe maintenant une vaste littérature scientifique s'intéressant aux usages thérapeutiques actuels du cannabis et des cannabinoïdes, celle-ci accordant un intérêt particulier à l'évolution de l'usage médical de ces substances.

Le cannabis contient des centaines de produits chimiques connus, dont plus de 100 appartiennent au groupe des cannabinoïdes (Madras, 2015) et partagent une structure chimique commune, relevée pour la première fois dans certains éléments du plant de cannabis. Ceux que l'on retrouve dans le plant de cannabis s'appellent *phytocannabinoïdes* ou cannabinoïdes naturels. Par exemple, le  $\Delta$ 9-tétrahydrocannabinol (THC) est la composante psychoactive du plant de cannabis principalement responsable de « l'effet euphorique » ressenti après avoir fumé, mangé ou inhalé cette drogue. Le cannabidiol (CBD), un autre cannabinoïde naturel, contribue à de nombreux effets pharmacologiques du cannabis, sans toutefois causer d'euphorie. Parmi les autres cannabinoïdes naturels, on compte le cannabigérol, le cannabivarin et le cannabichromène. Certains d'entre eux pourraient avoir des effets thérapeutiques bénéfiques, mais comme leur teneur au sein du cannabis est nettement inférieure à celle du THC et du CBD, leur rôle dans les effets du cannabis est infime. Il existe également des cannabinoïdes synthétiques (c.-à-d. fabriqués en laboratoire) dont les fonctions sont semblables au THC ou à d'autres cannabinoïdes naturels. Certains d'entre eux, comme le dronabinol (Marinol<sup>MD</sup>) et le nabilone (Cesamet<sup>MD</sup>) ont des usages thérapeutiques. Cependant, d'autres cannabinoïdes synthétiques (p. ex. Spice, K2) sont consommés exclusivement à des fins récréatives.

Encore tout récemment, l'intérêt pour l'usage médical du cannabis était principalement centré sur les effets du THC, mais on s'intéresse de plus en plus à l'usage possible du CBD à des fins médicales. En effet, le CBD est dépourvu des effets psychoactifs du THC tout en présentant de nombreux bénéfices thérapeutiques.

- *On peut extraire de la marijuana (herbe de cannabis) et du haschisch (résine de cannabis) à partir du plant de cannabis.*
- *Les cannabinoïdes sont des produits chimiques présents dans le plant de cannabis, ou synthétisés chimiquement. Quelques cannabinoïdes sont responsables de la plupart des effets connus du cannabis sur les fonctions mentales et physiques.*
- *Le  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol (THC) constitue le cannabinoïde aux effets psychoactifs les plus forts, mais le cannabidiol (CBD) pourrait être d'une utilité importante pour l'usage à des fins médicales.*

## Le système endocannabinoïde

Les cannabinoïdes prennent effet en s'attachant aux récepteurs cannabinoïdes situés partout dans le corps humain. Il existe deux types de récepteurs cannabinoïdes, qui portent le nom de CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub>. La plus grande concentration de récepteurs CB<sub>1</sub> se trouve dans le cerveau, plus précisément sur les cellules cérébrales (neurones) où les signaux d'activité passent d'une cellule à l'autre. La fonction de ces récepteurs est de régulariser le niveau d'activité des cellules cérébrales. On les retrouve également en quantités moindres ailleurs dans le corps, notamment sur les cellules principalement responsables de l'inflammation et de l'immunité<sup>1</sup>.

Les récepteurs CB<sub>2</sub>, eux, se situent dans le cerveau, principalement sur les cellules de soutien (aussi nommées cellules gliales), mais se trouvent en plus grandes quantités ailleurs dans le corps. Les récepteurs CB<sub>2</sub> se trouvent sur les cellules immunitaires, les cellules inflammatoires et les cellules cancéreuses. Le corps humain produit des substances appelées endocannabinoïdes<sup>2</sup> qui influent sur les récepteurs CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub>. Or, la composition chimique de ces substances est différente du THC et des autres cannabinoïdes végétaux qui ont également un effet sur les récepteurs CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub>.

Ensemble, les endocannabinoïdes, les enzymes responsables de leur formation et de leur décomposition et les récepteurs forment ce qu'on appelle le système *endocannabinoïde* (Pacher, Batkai et Kunos, 2008; Pertwee et coll., 2010; Micale, Di Marzo, Sulcova, Wotjak, et Drago, 2013; Mechoulam et Parker, 2013; Kalant, 2014; Vemuri et Makriyannis, 2015). Ce système est réparti dans le corps, ayant pour fonction la régularisation des différents types de cellules et de tissus.

Lorsque les cannabinoïdes végétaux entrent dans le corps humain, ils influent sur les récepteurs du système endocannabinoïde, mais de façon bien plus puissante et durable que ceux que produit le corps humain. Les cannabinoïdes végétaux peuvent entraîner des changements durables, qui se manifestent sous forme d'effets thérapeutiques et d'effets secondaires indésirables (Kalant, 2014). En raison de la vaste répartition du système endocannabinoïde dans le corps, les cannabinoïdes peuvent avoir de nombreuses incidences sur les fonctions corporelles. Donc, l'usage de cannabinoïdes à des fins thérapeutiques est presque toujours apparié à des effets secondaires quelconques.

## Préparations pour usage médical et méthodes d'administration

Au Canada, on peut avoir accès légalement à du cannabis à des fins médicales en vertu du *Règlement sur l'accès au cannabis à des fins médicales* (RACFM). Puisque le cannabis obtenu par l'entremise de ce programme est surveillé et standardisé, il est moins risqué d'en consommer que le cannabis obtenu illégalement, dont le contenu peut être contaminé par des substances inconnues et dont le niveau de THC et d'autres cannabinoïdes est variable. De plus, il existe plusieurs autres produits cannabinoïdes à des fins médicales au Canada. Les médecins ont utilisé des cannabinoïdes ou ont procédé à des essais à des fins médicales sous les formes suivantes, et au moyen des méthodes d'administration suivantes :

- **Dronabinol** : THC synthétique sous forme de pilule, distribué sous le nom de Marinol<sup>MD</sup>. Ce produit est toujours utilisé aux États-Unis et ailleurs, mais il a été retiré du marché canadien par le fabricant. Les raisons derrière ce retrait n'ont pas été précisées, et son retour au Canada est incertain;

<sup>1</sup> Par exemple, sur les cellules de muscles lisses dans les parois des vaisseaux sanguins, des intestins et de la vessie; sur les cellules sécrétoires de l'estomac et sur les muqueuses des intestins, du foie, du pancréas et d'autres organes.

<sup>2</sup> Par exemple, l'anandamide (AEA) et le 2-arachidonoylglycérol (2-AG).

- **Nabilone** : Un dérivé synthétique du THC sous forme de pilule, distribué sous le nom de Cesamet<sup>MD</sup>;
- **Nabiximols** : Un extrait normalisé d'une souche de cannabis qui contient la même teneur de THC et de CBD, distribué sous le nom de Sativex<sup>MD</sup>. On s'en sert à l'aide d'un distributeur spécial qui vaporise une dose au volume normalisé à l'intérieur des joues ou sous la langue. La nourriture peut retarder cette méthode d'absorption (Stott, White, Wright, Wilbraham et Guy, 2013);
- **Préparations à base du plant de cannabis confectionnées par des producteurs autorisés par le gouvernement<sup>3</sup>** : Les producteurs autorisés procurent des quantités de cannabis aux clients en respectant les instructions des documents médicaux de ces derniers. Les livraisons se font par courrier. Les produits vendus par les différents producteurs autorisés varient considérablement en ce qui concerne la concentration de cannabinoïdes, mais leur composition et leur pureté sont toujours semblables. Dans la plupart des produits, l'élément cannabinoïde principal est le THC, mais sa concentration varie en fonction des souches de cannabis. Il peut y en avoir aussi peu que 1,4 % et plus de 25 %, avec 1 % de CBD ou moins. On consomme normalement ces produits en les fumant, mais ils peuvent également être consommés à l'aide de vaporisateurs qui ne dégagent pas suffisamment de chaleur pour brûler le cannabis, ce qui libère les cannabinoïdes sous forme de vapeur sans fumée (Solowij, Broyd, van Hell et Hazekamp, 2014).
- On peut également mélanger du cannabis séché à de l'eau bouillante pour en faire un thé, ou confectionner des « matières comestibles » contenant du cannabis, comme des biscuits, des brownies ou des bonbons. Il peut également être extrait à l'aide d'alcool ou d'une matière grasse comme de l'huile d'olive ou du beurre fondu. Ce faisant, on obtient un extrait concentré dont la teneur en cannabinoïdes est nettement plus élevée que la matière végétale d'origine. Les

producteurs autorisés confectionnent certains de ces produits pour administration spéciale, tandis que d'autres sont préparés à la maison par les clients. À l'heure actuelle, les matières comestibles représentent 28 % de la « marijuana à des fins médicales » vendue dans les États du Colorado, du Nouveau-Mexique, d'Oregon et de Washington (Pacula, Jacobson et Maksabedian, 2016). Ces produits sont avantageux, car ils ne dégagent aucune fumée et n'irritent donc pas les voies respiratoires. Par contre, il est plus difficile d'établir une dose pour les matières comestibles en raison de la plus grande probabilité d'une distribution inégale de cannabinoïdes dans le produit final.

- L'huile de cannabis, obtenue au moyen d'une distillation à la vapeur, contient une concentration de cannabinoïdes bien plus élevée que le cannabis d'origine. Certains clients s'en servent comme médicament en la frottant sur leur peau pour soulager une douleur musculaire ou osseuse. Cependant, certaines études scientifiques ont démontré que la peau peut absorber le THC dans l'huile, mais seulement à un dixième de la vitesse d'absorption du CBD. Cette absorption de THC est si lente que les concentrations de THC dans le reste du corps sont probablement trop faibles pour avoir un effet important (Stinchcomb, Valiveti, Hammell et Ramsey, 2004). Par contre, la diffusion cutanée du CBD pourrait être assez rapide pour avoir un effet pharmacologique à l'endroit où l'huile a été appliquée et ailleurs dans le corps (Liput, Hammell, Stinchcomb et Nixon, 2013). L'huile peut être consommée dans des aliments ou inhalée à l'aide d'un vaporisateur.
- Le cannabidiol est le cannabinoïde principal du cannabis qui n'entraîne aucun effet euphorique. Seul, il n'est pas encore disponible au Canada à des fins médicales, mais une préparation de CBD d'une pureté de 99 % dérivée du plant de cannabis nommée Epidiolex<sup>MD</sup> fait présentement l'objet d'essais cliniques et de tests de laboratoire dans plusieurs pays, et elle sera probablement bientôt disponible pour une utilisation clinique. Cependant, certains des produits déjà distribués par les producteurs autorisés en vertu du RACFM contiennent bien plus de CBD que de THC.

<sup>3</sup> Comme le souligne le RACFM, les préparations dérivées du plant de cannabis comprennent le cannabis séché et les huiles. De plus, les personnes autorisées peuvent confectionner leurs propres produits de cannabis pour un usage personnel ou désigner un producteur qui le fera pour eux, mais les données portant sur les préparations et les méthodes d'administration dans ce contexte sont limitées.

## Utilisations de cannabis et de cannabinoïdes à des fins médicales

### 1. Utilisations actuelles approuvées

#### (a) Nausées et vomissements

Dans de nombreux pays, y compris le Canada, le cannabis et les cannabinoïdes individuels représentent une méthode approuvée pour le soulagement et la prévention des nausées et des vomissements résultant de la chimiothérapie contre le cancer et le VIH. Cet effet est exercé par le système endocannabinoïde (Sharkey, Darmani et Parker, 2014) et pourrait constituer un moyen efficace de calmer les nausées attribuables à d'autres causes, comme un cancer diffus (Hernandez, Sheyner, Stover et Stewart, 2015).

#### (b) Stimulation de l'appétit

L'utilisation du cannabis et des cannabinoïdes est également approuvée pour la stimulation de l'appétit chez les patients atteints du sida qui ont perdu du poids de façon dramatique. Cependant, cet effet s'exerce au moyen des récepteurs CB<sub>1</sub> et favorise la consommation de glucides et non de protéines. Il ne s'agit donc pas d'un moyen très efficace pour recouvrer de la masse musculaire. Récemment, un essai clinique (Andries, Frystyk, Flyvbjerg et Stoving, 2014) a constaté que le dronabinol connaissait un succès modeste pour stimuler l'appétit des patients atteints d'une anorexie grave, bien que l'essai ne durât que quatre semaines. Pour faire état de l'efficacité à long terme de ces substances, plus de recherches seront nécessaires.

#### (c) Soulagement de la douleur

Au Canada, le Sativex<sup>MD</sup> est approuvé pour le soulagement de la douleur neuropathique (la douleur découlant d'une maladie du système nerveux), de la douleur et de l'hypertonie spastique (raideur musculaire) liées à la sclérose en plaques, ainsi que de la douleur aiguë attribuable à un cancer avancé. Le Sativex<sup>MD</sup> fait l'objet d'essais cliniques aux États-Unis et est disponible sur ordonnance de façon limitée au Royaume-Uni et en Espagne. De nombreuses études ont corroboré l'efficacité du cannabis, qu'il soit fumé ou vaporisé, ainsi que celle des cannabinoïdes pris oralement, pour soulager la douleur neuropathique (Boychuk, Goddard, Mauro et Orellana, 2015; Fine et Rosenfeld, 2014; Lynch et Campbell, 2011; Serpell et coll., 2014; Wallace, Marcotte, Umlauf, Gouaux et Atkinson, 2015; Wilsey et coll., 2013), que ce soit dans le cadre d'un essai à court terme ou à long terme (Aggarwal, 2013; Johnson, Lossignol, Burnell-Nugent et Fallon, 2013; Ware, Wang, Shapiro et Collet, 2015). Toutefois, si les doses de dronabinol prises oralement ou de cannabis devant être fumé étaient suffisamment fortes pour atténuer la douleur de façon considérable, elles entraînaient également

des effets psychoactifs qui, selon certains, soulignent la présence d'un risque de dépendance (Issa et coll., 2014). En fait, certains médecins jugent que la vertu analgésique du cannabis est insuffisante, compte tenu de ses effets nocifs (Saxon et Browne, 2014).

Bien que certains consommateurs de cannabis affirment qu'ils s'en servent pour atténuer leurs maux de tête, il n'y a pas de données probantes cliniques pour prouver l'efficacité du cannabis et des cannabinoïdes pour soulager les maux de tête ou les migraines (McGeeney, 2013). Selon certaines données de laboratoire, les récepteurs CB<sub>2</sub> jouent un rôle dans la régularisation de la douleur articulaire, comme celle qui découle de l'arthrite (Fukuda et coll., 2014), mais jusqu'à présent, il y a une insuffisance ou une absence de données cliniques appuyant l'effet analgésique utile des récepteurs CB<sub>1</sub> ou CB<sub>2</sub> pour soulager l'arthrite chez l'être humain. Cependant, le CBD, lequel influe sur bon nombre de récepteurs différents, pourrait avoir un effet analgésique utile pouvant soulager certains types d'arthrite (voir la catégorie « Effets anti-inflammatoires » ci-dessous).

### 2. Utilisations suggérées

Contrairement aux données vérifiées ci-dessus qui s'intéressent à l'efficacité clinique des cannabinoïdes à des fins approuvées, une grande partie de la littérature de recherche actuelle se penche sur les utilisations thérapeutiques **suggérées** du cannabis ou des cannabinoïdes. En règle générale, les données portant sur l'efficacité de ces dernières utilisations sont moins claires, mais le soutien scientifique appuyant ces utilisations est très variable en ce qui a trait à la quantité et à la qualité.

#### (a) Sclérose en plaques

Certaines études cliniques ont constaté que le cannabis ou les cannabinoïdes connaissent une efficacité modérée pour le soulagement de la douleur neurogène (causée par une maladie ou des lésions du système nerveux) chez les patients atteints de la sclérose en plaques (Jawahar, Oh, Yang et Lapane, 2013; Koppel et coll., 2014; Langford et coll., 2013). Ces résultats sont moins constants en ce qui a trait au soulagement de l'hypertonie spastique. Dans la plupart des études antérieures, les patients ont déclaré une atténuation de leurs sensations de spasmes de façon subjective, mais les méthodes objectives de mesure de l'hypertonie spastique n'ont révélé aucune amélioration notable (Zajicek et Apostu, 2011). Cependant, des études récentes ont démontré que fumer du cannabis ou utiliser un vaporisateur oral de nabiximols diminue les spasmes et soulage la douleur (Corey-Bloom et coll., 2012; Flachenecker, Henze et Zettl, 2014; Koehler, Feneberg,

Meier et Pollmann, 2014; Lorente-Fernandez et coll., 2014; Serpell, Notcutt et Collin, 2013). Les études sur le traitement continu à long terme ont observé des bienfaits durant jusqu'à un an chez certains patients. Cependant, un pourcentage important de patients n'ont pas connu de bienfaits notables ou ont abandonné le traitement continu en raison d'effets nocifs. Les raisons derrière l'écart entre les résultats des études antérieures et des études récentes demeurent inconnues, mais celles-ci pourraient s'expliquer par l'utilisation de préparations combinant le THC et CBD. Ces dernières diminueraient les effets secondaires du THC et permettraient l'utilisation de doses plus fortes, lesquelles auraient de meilleurs résultats (Zajicek et coll., 2013).

### (b) Épilepsie

Des études en laboratoire fondamentales portant sur des tissus cérébraux isolés ont démontré que le système endocannabinoïde joue un rôle dans le contrôle des activités des cellules du cerveau (Hofmann et Frazier, 2013). Les cannabinoïdes exogènes (c.-à-d. ceux qui ne sont pas produits dans le corps) diminuent l'excitabilité et l'activité spontanée des cellules cérébrales, bien que les différents cannabinoïdes végétaux n'agissent pas de la même manière (Iannotti et coll., 2014). Le THC influe sur les récepteurs CB<sub>1</sub>, tandis que le CBD et d'autres cannabinoïdes comme le cannabidivarin influent sur les récepteurs des cellules inflammatoires. Une exposition brève à ces cannabinoïdes diminue l'activité des cellules nerveuses, mais une exposition chronique au THC diminue le nombre de récepteurs CB<sub>1</sub> et peut causer des crises d'épilepsie au lieu de les prévenir (Blair et coll., 2009). Les souches de cannabis enrichies de CBD et leurs extraits maintenant disponibles ont permis aux parents ayant des enfants aux prises avec une épilepsie sévère d'en faire l'essai si les traitements conventionnels avaient échoué (Hussain et coll., 2015). Un certain nombre de rapports et d'entrevues auprès des parents ont indiqué que jusqu'à 70 % des enfants qui ont suivi ce traitement ont vu la fréquence de leurs crises d'épilepsie diminuer de 50 % ou plus (Geffrey, Pollack, Bruno et Thiele, 2015; Porter et Jacobson, 2013; Press, Knupp et Chapman, 2015; Saade et Joshi, 2015). Ces observations prometteuses ont mené au lancement d'essais cliniques bien conçus, lors desquels on utilise un extrait de cannabis dont le taux de pureté de CBD est de 99 % (Epidiolex<sup>MD</sup>) pour traiter différents types d'épilepsie infantile. Ces essais sont en cours aux États-Unis et ailleurs. Or, il n'y a toujours pas suffisamment de données probantes tirées d'essais cliniques bien conçus pour promouvoir l'utilisation de cannabis ou de CBD pour traiter l'épilepsie (Friedman et Devinsky, 2015).

### (c) Cancer

Bien que les effets anticancéreux des cannabinoïdes aient été examinés en profondeur dans le cadre d'études s'intéressant aux cultures cellulaires (études in-vitro) et aux tumeurs chez les animaux, il est impossible de tirer des conclusions concrètes sur leur utilisation clinique à l'heure actuelle. On a confirmé à maintes reprises que le THC et de nombreux autres cannabinoïdes qui s'attachent aux récepteurs CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub>, tout comme le CBD qui prend effet différemment, peuvent favoriser la mort des cellules cancéreuses ou retarder ou prévenir la croissance de plusieurs types de cellules cancéreuses, y compris celles qui s'attaquent aux poumons, à la prostate, au pancréas, au côlon et au cerveau (Dando et coll., 2013; De Petrocellis et coll., 2013; Haustein, Ramer, Linnebacher, Manda et Hinz, 2014; Macpherson, Armstrong, Criddle et Wright, 2014; Zogopoulos, Korkolopoulou, Patsouris et Theocharis, 2015). En outre, les cannabinoïdes entravent le progrès des cellules cancéreuses, les empêchant de s'attaquer aux tissus normaux environnants et de s'y métastaser (c.-à-d. établir des colonies de cellules cancéreuses dans de nombreux tissus différents, éloignés des cellules cancéreuses originales). De plus, on avance que certains effets des endocannabinoïdes pourraient diminuer les risques de mutations favorisant l'apparition de cellules cancéreuses (Alexander, Smith et Rosengren, 2009; Freimuth, Ramer et Hinz, 2010). Il a été prouvé que les cannabinoïdes font obstacle à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins nécessaires à l'approvisionnement en oxygène et en nourriture des cellules cancéreuses, lequel favorise leur croissance rapide (Ramer et Hinz, 2015). Tous ces effets ont fait naître l'espoir que les cannabinoïdes ou leurs dérivés deviendront un jour d'importantes substances anticancéreuses.

Toutefois, ces effets ont été observés en ajoutant des cannabinoïdes à des cultures croissantes de cellules cancéreuses, en injectant des cannabinoïdes directement dans les cellules cancéreuses d'animaux vivants et en administrant des cannabinoïdes à des animaux atteints d'un cancer créé de manière expérimentale. Seul un essai clinique non comparatif de petite envergure a été effectué. Celui-ci portait sur neuf patients dont le cancer du cerveau a refait surface après une ablation chirurgicale. Le THC a été injecté directement dans les cellules du cerveau où le cancer récidivant avait reparu. Bien que la pression à l'intérieur du crâne ait chuté rapidement et que les symptômes aient été soulagés initialement, le traitement au THC n'a pas guéri le cancer ni ralenti sa réapparition (Guzman et coll., 2006). Il y a de nombreuses explications possibles pour le manque de succès apparent de cet

essai chez l'être humain comparativement aux résultats obtenus au cours des études portant sur les animaux ayant subi une transplantation de cellules cancéreuses ou sur les cultures cellulaires cancéreuses humaines. La raison la plus plausible pourrait être liée aux doses ou aux concentrations de cannabinoïdes utilisées au cours de ces études. À de très faibles concentrations, le THC peut stimuler la croissance des cellules cancéreuses, tandis que des concentrations très élevées de cette substance peuvent freiner leur progrès. Par exemple, dans le cadre d'une étude s'intéressant aux cultures de cellules de cancer de la prostate (Sarfaraz, Afaq, Adhami et Mukhtar, 2005), on a observé un déclin de 50 % du taux de survie des cellules cancéreuses lorsqu'elles étaient exposées de façon continue à une concentration de cannabinoïdes environ dix fois supérieure à la concentration maximale que l'on retrouverait dans le sang d'une personne ayant fumé une grande quantité de cannabis. Comme la réussite d'un traitement de cancer dépend d'une élimination complète des cellules cancéreuses, les doses de cannabinoïdes nécessaires à cette fin seraient très élevées. À de telles concentrations, les effets secondaires influant sur les récepteurs CB<sub>1</sub> deviendraient intolérables pour les patients. Donc, les recherches actuelles s'intéressant aux effets anticancéreux sont principalement axées sur le CBD et les cannabinoïdes synthétiques qui influent uniquement sur les récepteurs CB<sub>2</sub> (Fowler, 2015; Massi, Solinas, Cinquina et Parolaro, 2013; Zogopoulos et coll., 2015). Les premiers résultats sont encourageants, mais ils n'ont pas encore mené à la mise au point d'un traitement de cancer efficace pour les êtres humains.

#### **(d) Effets anti-inflammatoires**

Les endocannabinoïdes, tout comme le THC et d'autres cannabinoïdes influant sur les récepteurs CB<sub>1</sub> et le CBD influant sur les récepteurs ne captant pas les cannabinoïdes, peuvent tous diminuer la formation et le dégagement de facteurs chimiques qui entraînent l'inflammation (Burstein, 2015; Esposito et coll., 2013; Koay, Rigby et Wright, 2014). Le système endocannabinoïde et les cellules inflammatoires coexistent dans la plupart des tissus du corps. Dans certaines expériences, il a été prouvé que le CBD et d'autres cannabinoïdes peuvent éliminer l'inflammation de certains tissus comme la couche endothéliale des vaisseaux sanguins (Wilhelmsen et coll., 2014) et de l'épiderme humain (Olah et coll., 2014). Ce résultat a également été observé dans des cultures cellulaires de muqueuses intestinales humaines (Harvey, Sia, Wattchow et Smid, 2014) et dans la polyarthrite rhumatoïde développée dans les souris (Fukuda et coll., 2014). Cependant, ces recherches ne sont passées au stade des essais cliniques que pour un seul problème de santé, soit la maladie entérique avec inflammation chronique (la maladie de Crohn et la colite

ulcéreuse). Une étude clinique randomisée à double insu contrôlée par placebo a constaté que fumer du cannabis a atténué les symptômes des patients atteints de colite ulcéreuse, mais n'a pas complètement arrêté la progression de la maladie (Irving et coll., 2015). Par contre, une autre étude (Naftali et coll., 2013) a observé une atténuation complète chez 90 % des patients atteints de la maladie de Crohn qui fumaient du cannabis riche en THC, contre 40 % des patients qui recevaient un placebo. Les deux essais étaient d'envergure peu importante et ne duraient que huit semaines. Les résultats sont tout de même encourageants, quoiqu'il soit nécessaire de procéder à des essais de plus grande envergure et de plus longue durée pour déterminer si le cannabis peut être utile pour traiter la maladie entérique avec inflammation chronique.

#### **(e) Usages en psychiatrie**

##### *État de stress post-traumatique*

L'utilisation précoce de cannabis pour atténuer les symptômes de l'anxiété, de la tension et de l'insomnie figure clairement dans les études modernes avec cannabinoïdes. On a constaté que le THC, le CBD et les combinaisons de THC-CBD améliorent la qualité et la durée du sommeil en tant que bienfait supplémentaire chez les patients traités principalement pour la douleur, la maladie de Parkinson, l'apnée du sommeil, les troubles anxieux et l'état de stress post-traumatique (ESPT) (Johnson et coll., 2013; Chagas et coll., 2014; Farabi, Prasad, Quinn et Carley, 2014; Roitman, Mechoulam, Cooper-Kazaz et Shalev, 2014; Blessing, Goddard, Mauro et Orellana, 2015), bien que la plupart des études aient été de courte durée. Un certain nombre d'études chez les membres des forces armées ont démontré qu'une proportion élevée des patients souffrant de l'ESPT consommaient aussi du cannabis; ce qui pourrait constituer une automédication au cannabis. On a aussi mené des études sur l'éventuel rôle des perturbations du système endocannabinoïde sur le développement de l'ESPT. On a aussi déterminé que le THC aide à prévenir le rappel des réponses de peur conditionnées, même chez les sujets normaux (Rabinak et coll., 2013). Dans le cadre d'un petit nombre d'essais cliniques, on a noté une amélioration des grands symptômes de l'ESPT, comme les cauchemars, la vigilance accrue (p. ex., troubles du sommeil, le fait d'être constamment « en garde », etc.) et la réapparition des réponses de peur conditionnées avec le THC, le Nabilone et le cannabis (Fraser, 2009; Cameron, Watson et Robinson, 2014; Greer, Grob et Halberstadt, 2014). Toutefois, l'opinion la plus courante chez les psychiatres est que les données probantes sont insuffisantes à l'heure actuelle pour appuyer l'utilisation des cannabinoïdes comme traitement approprié de l'ESPT, car il s'agit d'une maladie complexe à laquelle contribuent de nombreux mécanismes (Papini, Hien, Shvil et Neria, 2015).

### *Psychose*

Comme on l'a mentionné plus tôt, le CBD à lui seul ne peut activer les récepteurs CB<sub>1</sub> et, par conséquent, n'a aucun effet psychoactif. Le CBD empêche partiellement le THC de se lier aux récepteurs CB<sub>1</sub> et a donc tendance à réduire les effets psychoactifs du THC, y compris sa capacité de produire des hallucinations et d'altérer les processus cognitifs. Ces actions suggèrent que le CBD pourrait servir à traiter des symptômes semblables, même pour une psychose qui n'est pas causée par le cannabis (Schubart et coll., 2014; Silva, Balbino et Weiber, 2015). Cette idée repose sur un certain nombre de rapports décrivant l'amélioration des symptômes chez des patients traités au CBD. Jusqu'à maintenant, une seule étude contrôlée à double insu a comparé le CBD à l'amisulpride, nouveau médicament antipsychotique. Cette étude comprenait 42 patients atteints d'une psychose sur une période de quatre semaines. L'amélioration des symptômes était sensiblement la même pour les deux médicaments, mais le CBD avait beaucoup moins d'effets secondaires graves que l'amisulpride (Leweke et coll., 2012). Cette étude représente un point de départ encourageant, mais il reste beaucoup à faire du point de vue clinique, en particulier des essais à long terme, avant de pouvoir évaluer l'utilité du CBD pour traiter la psychose.

### *Troubles liés aux substances*

Il a été établi que le système endocannabinoïde affecte l'activité de certaines voies cérébrales liées aux effets agréables des opioïdes et autres drogues. On croit que ces voies jouent un rôle essentiel relativement au caractère toxicomanogène des drogues. Comme le THC possède des propriétés toxicomanogènes et que le CBD oppose ces effets du THC, on a proposé l'hypothèse que le CBD aurait des propriétés anti-toxicomanogènes. Le CBD réduisait la capacité des stimuli positifs liés à l'héroïne de redémarrer l'autoadministration d'héroïne chez des rats précédemment dépendants de cette substance et, dans certaines études, mais pas toutes, il réduisait aussi les symptômes de sevrage de l'héroïne (Prud'homme, Cata et Jutras-Aswad, 2015). Quelques études chez des humains ont aussi démontré que le CBD réduisait le « goût » pour le cannabis et atténuait les symptômes de sevrage chez les patients qui essayaient de cesser de consommer du cannabis ou de fumer (Prud'homme et coll., 2015). Ce sont là des constatations intéressantes, mais leur relation aux mécanismes de base de la toxicomanie n'est pas claire et des constatations semblables n'ont pas été faites dans le cadre d'études de la dépendance à l'alcool ou à la cocaïne. Prises ensemble, elles n'offrent pas encore suffisamment de données probantes pour l'utilisation du CBD dans le traitement des troubles liés aux substances.

### **(f) Neuroprotection**

La dégénérescence cellulaire est un processus de perte de fonction et de structure cellulaires pouvant mener à la mort cellulaire. Elle peut être provoquée par divers facteurs, y compris les lésions cérébrales, le manque d'oxygène, les matières toxiques et les maladies d'origine génétique comme la chorée de Huntington et la sclérose latérale amyotrophique (maladie de Lou-Gherig). Les mécanismes menant à la dégénérescence comprennent l'inflammation, la stimulation excessive des cellulaires du cerveau et la formation de produits chimiques nocifs dans les cellules nerveuses. Les cellules du cerveau sont plus vulnérables aux dommages causés par ces facteurs lorsqu'elles sont actives que lorsqu'elles sont au repos. Par conséquent, en réduisant le niveau d'activité des cellules nerveuses, les cannabinoïdes protègent ces cellules contre ces types de dommages, tout comme le font les barbituriques et certains autres sédatifs. Le CBD et les cannabinoïdes qui agissent sur les récepteurs CB<sub>2</sub> ont aussi des effets plus particuliers qui empêchent l'inflammation et les processus dommageables (Fagan et Campbell, 2014).

Cet effet neuroprotecteur a fait l'objet d'études animales en tant que traitement d'urgence possible contre les AVC, le manque d'oxygène chez les nouveau-nés, les traumatismes crâniens, la maladie de Parkinson et d'autres types de lésions cérébrales. Un essai clinique chez des patients ayant subi des traumatismes crâniens graves a conclu que le cannabinoïde dexamibinol synthétique réduisait rapidement la pression accrue à l'intérieur du crâne et donnait lieu à une plus importante atténuation de symptômes trois et six mois après la blessure (Knoller et coll., 2002). Toutefois, aucune étude de suivi à long terme n'a eu lieu pour les AVC et les traumatismes crâniens afin de déterminer si le résultat final était supérieur au traitement aux cannabinoïdes.

Des essais cliniques sur l'effet du cannabis et du CBD sur la maladie de Parkinson ont détecté quelques avantages mineurs dans le cadre d'études non contrôlées (Lotan et coll., 2014), mais pas dans le cadre d'études à double insu (Chagas et coll., 2014). Les cannabinoïdes ont produit des avantages modérés relativement à certains symptômes de la sclérose en plaques, comme la pollakiurie, mais pas pour les troubles des grands mouvements (Koppel et coll., 2014). De même, pour le syndrome de Gilles de La Tourette, des rapports isolés mentionnent que le traitement au cannabis réduit la fréquence des tics associés à cette maladie, mais ces conclusions n'ont pas été confirmées par des essais cliniques bien conçus (Muller-Vahl, 2013). De nombreuses études en laboratoire ont démontré que le CBD et autres cannabinoïdes peuvent réduire les

changements biochimiques cérébraux considérés comme responsables pour la maladie d'Alzheimer, mais un essai clinique bien conçu n'a relevé aucune preuve d'un effet bénéfique du THC sur les symptômes des patients atteints de cette maladie (van den Elsen et coll., 2015). De façon générale, il n'y a pas encore suffisamment de données probantes solides pour établir l'utilité thérapeutique de l'action neuroprotectrice des cannabinoïdes.

#### (g) Obésité

Comme la stimulation des récepteurs CB<sub>1</sub> accroît l'appétit, il semble raisonnable de déduire que l'inhibition de ces récepteurs pourrait constituer un traitement pour l'obésité en réduisant l'appétit. Le Rimonabant<sup>MD</sup>, un agoniste inverse au CB<sub>1</sub> (c.-à-d. qui a des effets opposés à ceux du THC) avait donné de bons résultats pour la perte de poids, mais avait aussi de graves effets secondaires, comme la dépression et l'anxiété, et avait été retiré du marché. À titre de solution de rechange aux agonistes inverses, un composé semblable aux cannabinoïdes qui se lie aux récepteurs CB<sub>1</sub>, mais qui n'a aucun effet propre à lui a réduit l'apport alimentaire de souris et de rats sans provoquer de signes représentant la dépression (Meye, Trezza, Vanderschuren, Ramakers, et Adan, 2013). Cependant, on n'a pas encore étudié cet effet de façon clinique. On a aussi proposé des doses plus élevées de THC, qui inhibent plutôt que stimulent l'appétit, pour aider à traiter l'obésité (Le Foll, Trigo, Sharkey et Le Strat, 2013; voir aussi Section 4, Doses, plus loin).

#### (h) Glaucome

L'utilisation de cannabinoïdes dans le traitement du glaucome pose un problème de dosage semblable à celui décrit ci-dessus pour le cancer. Le glaucome se caractérise par une détérioration de la rétine suite à une augmentation de la pression dans la chambre postérieure de l'œil. Il faut donc, pour empêcher cette détérioration, continuellement réduire la pression intraoculaire. Le THC permet en effet de réduire cette pression, mais seulement pendant trois ou quatre heures après la prise d'une dose normale. Donc, pour éviter toute lésion rétinienne, un patient devrait fumer du cannabis (ou prendre l'équivalent en cannabinoïdes en doses orales) régulièrement, tant le jour que la nuit, et s'exposerait ainsi continuellement à des effets psychoactifs (Green, 1998; Flach, 2002). Le développement d'un dérivé hydrosoluble suffisamment puissant pour permettre l'application topique de la drogue sous forme de gouttes ophtalmiques, sans risque d'absorption dans le sang, pourrait permettre de traiter le glaucome à l'aide d'une thérapie aux cannabinoïdes, mais cela n'existe pas encore. Les sociétés ophtalmologiques canadienne et américaine n'appuient pas le traitement du glaucome au cannabis (Buys et Rafuse, 2010; American Academy of Ophthalmology, 2014).

#### (i) Autres utilisations possibles

Comme le suggèrent les actions généralisées du système endocannabinoïde, on a proposé un certain nombre d'autres utilisations thérapeutiques pour le cannabis et les cannabinoïdes sur d'autres tissus, notamment le cannabigérol et certains autres cannabinoïdes, qui n'ont aucune incidence sur les récepteurs CB<sub>1</sub>, et donc aucun effet psychoactif, pour traiter la pollakiurie (Pagano et coll., 2015); l'utilisation de cannabinoïdes CB<sub>1</sub> synthétiques, qui ne peuvent pénétrer dans le cerveau, pour traiter le reflux gastro-œsophagien (Plowright et coll., 2013); et l'utilisation du CBD pour détendre les parois musculaires lisses des vaisseaux sanguins pour le traitement de la cardiopathie hypertensive (Stanley, Hind et O'Sullivan, 2013). Fait surprenant, on a démontré qu'un nouveau produit chimique nommé (-)-MRI1867, qui **bloque** les récepteurs CB<sub>1</sub> à l'extérieur du cerveau et **inhibe** une enzyme nommée oxyde nitrique synthase, réduit considérablement les fibroses du foie causées par le virus de l'hépatite, par l'alcool ou par des produits chimiques toxiques chez les souris (Kunos, 2016). Ce sont là toutes des possibilités intéressantes accompagnées de justifications scientifiques, mais on ne les a pas encore étudiées de façon clinique.

### 3. Traitement des symptômes ou traitement des maladies

Dans la plupart des utilisations médicales actuelles ou potentielles décrites plus haut, le cannabis ou les cannabinoïdes agissent principalement sur divers **symptômes** de la maladie, sans avoir d'incidence sur le processus morbide sous-jacent. Dans un très petit nombre de cas, les cannabinoïdes pourraient en théorie influencer sur le processus morbide en soi, plutôt que simplement sur ses symptômes, comme dans l'exemple de l'effet anticancéreux décrit précédemment. Un autre exemple possible est la capacité du THC et des cannabinoïdes CB<sub>2</sub> à inhiber l'enzyme virale qui permet au virus VIH-1 de se reproduire dans les cellules du système immunitaire humain des patients atteints du sida (Ramirez et coll., 2013; Williams et coll., 2014). Le développement plus poussé de ce type d'effet curatif éventuel mettra probablement à contribution des cannabinoïdes synthétiques ou la modification partielle des cannabinoïdes naturels connus.

### 4. Doses

La teneur des préparations de cannabis utilisées par la plupart des études cliniques se situe entre moins d'un gramme et moins de cinq grammes par jour d'une préparation d'environ 10 % de THC (Hazenkamp et Heerdink, 2013; Santé Canada, 2013a; Kahan et coll., 2014; Ware et coll., 2010). Cependant, l'apparition d'une vaste gamme de produits provenant de producteurs autorisés en vertu du *Règlement sur l'accès au cannabis* à

des fins médicales et dont la teneur en THC varie de 1 % à 25 % ou plus et la teneur en CBD présente une amplitude similaire, rendent pratiquement impossible l'établissement d'une dose précise pour un patient donné et une maladie donnée. Il est donc recommandé de commencer avec une dose faible et de l'augmenter graduellement jusqu'à l'obtention de l'effet désiré ou que l'apparition d'effets adverses empêche toute augmentation supplémentaire (Carter, Weydt, Kyashna-Tocha et Abrams, 2004; Santé Canada, 2013).

Il est aussi important de ne pas oublier que les courbes concentration-effet de certains effets des endocannabinoïdes et des cannabinoïdes semblables au THC ont la forme d'un U inversé : plus la concentration augmente, plus l'effet augmentera aussi, jusqu'à l'atteinte de l'effet maximal, après quoi toute augmentation supplémentaire de la concentration réduira l'effet, qui pourrait même être remplacé par l'effet inverse en raison de la désensibilisation des récepteurs (voir le tableau 1). Ce phénomène, qu'on a nommé « surcharge endocannabinoïde » (Lichtman, Blankman et Cravatt, 2010), pourrait expliquer certains des effets toxiques à dose élevée du THC (Kalant, 2014).

### 5. Contre-indications : Qui ne devrait pas être traité au cannabis?

Selon les médecins, il est généralement déconseillé de traiter cinq types de patients au cannabis ou à l'aide de cannabinoïdes purs qui agissent par les récepteurs CB<sub>1</sub> ou CB<sub>2</sub> :

- Femmes enceintes : si on fume du cannabis ou qu'on ingère des cannabinoïdes purs, à des fins médicales ou non, pendant la grossesse, la substance peut traverser le placenta et produire des effets néfastes pour le fœtus (Porath-Waller, 2015). Si la mère consomme du cannabis après l'accouchement, cette substance est sécrétée dans le lait maternel et peut nuire au nouveau-né (Behnke et Smith, 2013; Metz et Stickrath, 2015).

- Enfants et adolescents : le cannabis peut avoir des effets néfastes graves sur divers aspects du développement mental et émotionnel, selon l'âge de début de la consommation et la durée et l'intensité de la consommation (George et Vaccarino, 2015). Il y aurait peut-être lieu de faire exception aux enfants atteints de certaines formes graves d'épilepsie infantile chez qui les médicaments antiépileptiques traditionnels n'ont aucun effet, mais qui répondent au CBD.
- Ceux qui ont des antécédents de consommation problématique de substances ou de troubles liés aux substances, qu'il s'agisse d'alcool, de médicaments sur ordonnance ou de drogues illicites.
- Ceux qui ont des antécédents personnels ou familiaux de psychose : ils courent un risque accru de psychose aiguë causée par la consommation de cannabis ou de cannabinoïdes semblables au THC.
- Ceux qui ont une maladie préexistante du cœur ou des artères coronaires (voir plus loin sous Effets nuisibles).

### Démontrer l'efficacité clinique comparative

Des études animales et des essais cliniques bien conçus menés avec des sujets humains ont montré l'efficacité du cannabis et des cannabinoïdes à soulager la nausée, les vomissements et certains types de douleur, ainsi qu'à stimuler l'appétit. Cela dit, aucune donnée n'indique qu'il s'agit des meilleurs ou des premiers médicaments à utiliser dans ces situations. De nombreuses études ont établi, par exemple, que dans le traitement de la nausée et des vomissements, les cannabinoïdes sont plus efficaces que les anciens médicaments, comme les phénothiazines (p. ex. Stemetil<sup>MD</sup>) ou les antihistaminiques (p. ex. Dramamine<sup>MD</sup>), mais semblent moins efficaces que les nouveaux antinauséux, comme l'ondansétron

**Tableau 1.** Exemples d'inversion des effets des endocannabinoïdes et des cannabinoïdes semblables au THC à dose élevée

Effet de courte durée ou à faible concentration	Effet chronique ou à concentration élevée
antiémétique	syndrome d'hyperémèse cannabinoïde
effets neuroprotecteurs	neurotoxicité
prolifération des cellules souches neurales	prévention de la formation de synapses
facilitation de l'apprentissage extinctif	prévention de l'apprentissage extinctif
soulagement de l'anxiété	exacerbation de l'anxiété et de la panique
stimulation de la croissance des cellules tumorales	stimulation de la mort de cellules tumorales
effet antiépileptique	cause de crises épileptiques

et d'autres médicaments similaires (Machado Rocha, Stefano, De Cassia Haiek, Rosa Oliveira et Da Silveira, 2008; Soderpalm, Schuster et De Wit, 2001).

De même, l'activité analgésique des cannabinoïdes a été démontrée (Karst, Wippermann et Ahrens, 2010), et dans certains cas elle est particulièrement efficace (Reynolds et Osborn, 2013), mais en général, elle est moins efficace contre certains types de douleur que la morphine ou autres opiacés puissants (Sofia, Vassar et Knobloch, 1975; Raft, Gregg, Ghia et Harris, 1977). Une étude avec des patients atteints d'un cancer a permis de constater que le soulagement de la douleur chronique avec des doses orales de 10 mg et 20 mg de THC équivalait, en degré et durée, à des doses de 60 mg et 120 mg de codéine. Par contre, la forte dose (20 mg) de THC entraînait de graves effets psychiques et émotifs indésirables, nuisant ainsi à son utilité thérapeutique (Noyes, Brunk, Avery et Canter, 1975). Des études ultérieures n'ont pas permis de montrer que les cannabinoïdes ont un effet bénéfique sur la douleur aiguë, mais en ont trouvé un contre la douleur chronique (Karst et coll., 2010). Cela dit, même si le soulagement de la douleur chronique est évident, il faut aussi tenir compte des effets néfastes des cannabinoïdes pour en déterminer les avantages globaux (Martin-Sanchez, Furukawa, Taylor et Martin, 2009).

On a avancé qu'il serait bénéfique de combiner des cannabinoïdes à d'autres antinauséux ou analgésiques à des doses qui produisent des effets thérapeutiques supérieurs, tout en diminuant le risque d'effets néfastes des deux substances. Les avantages signalés de cette thérapie combinée sont rapportés dans des études animales (Karst et Wippermann, 2009; Kwiatkowska, Parker, Burton et Mechoulam, 2004) et des études avec des sujets humains (Elikkottil, Gupta et Gupta, 2009; Narang et coll., 2008). Une étude de plus de 1 500 patients traités aux opioïdes pour de la douleur chronique non cancéreuse a conclu qu'environ un patient sur six avait aussi consommé du cannabis pour atténuer la douleur. Il s'agissait principalement de patients plus jeunes éprouvant une douleur plus grave et qui ne répondaient pas bien aux opioïdes à doses élevées seuls. La plupart d'entre eux ont dit que le fait d'ajouter le cannabis avait grandement atténué la douleur. Néanmoins, la majeure partie d'entre eux avaient déjà consommé du cannabis à des fins non médicales et il n'était pas clair si l'amélioration observée à l'ajout du cannabis au traitement aux opioïdes découlait réellement d'un meilleur effet analgésique ou d'une meilleure perspective émotionnelle (Degenhardt et coll., 2015).

## Effets nuisibles

Très peu de recherches ont été effectuées sur les risques associés à l'usage de cannabis à des fins médicales, ce qui complique la tâche des médecins qui doivent parler à leurs patients des risques associés à cette thérapie. Un examen systématique de 23 essais contrôlés randomisés et de huit études par observation portant sur des cannabinoïdes et des extraits de cannabis utilisés à plusieurs fins médicales a fait ressortir que l'usage à court terme de ces substances entraînait une faible hausse du risque d'effets secondaires bénins, comme des étourdissements (Wang, Collet, Shapiro et Ware, 2008). Par contre, cet examen ne fournit aucune information sur l'usage de cannabinoïdes à long terme en cas de maladies chroniques (p. ex. sclérose en plaques) en raison de la durée relativement courte des essais consultés (c.-à-d. de huit heures à 12 mois). En outre, l'examen n'évaluait pas les effets indésirables de l'inhalation de cannabis sur les bronches et les poumons.

Une étude transversale ultérieure sur les effets du cannabis inhalé ou ingéré sur les fonctions cognitives de patients souffrant de sclérose en plaques montre que, par rapport aux non-consommateurs, les consommateurs de cannabis ont obtenu des résultats beaucoup plus faibles à des tests touchant la vitesse de traitement de l'information, la mémoire de travail, les fonctions exécutives et la perception visuospatiale (Honarmand, Tierney, O'Connor et Feinstein, 2011). Il importe donc de faire la part des choses entre les bénéfices subjectifs de l'inhalation de cannabis déclarés par les patients et les effets néfastes sur les fonctions cognitives qui y sont associés.

En étudiant la consommation de cannabis à des fins récréatives, on obtient quelques indications sur les risques potentiels pour la santé que pose l'inhalation de cannabis à long terme, dont des déficits neurocognitifs (Crean, Crane et Mason, 2011; McInnis et Porath-Waller, 2016), la psychose (Large, Sharma, S., Compton, Slade et Niessen, 2011; McInnis et Porath-Waller, 2016), diverses affections respiratoires et peut-être le cancer (Reid, Macleod et Robertson, 2010; McInnis et Plecas, 2016). On rencontre typiquement la psychose chez les personnes ayant consommé du cannabis à des fins non médicales et qui en prenaient des doses particulièrement élevées ou sous forme de produits comestibles et qui, s'impatientant à la lenteur des effets, prenaient des doses supplémentaires (Hudak, Severn et Nordstrom, 2015). On a toutefois aussi observé la psychose chez des sujets d'expériences en santé à qui on avait donné des doses modérées par voie orale (Favrat et coll., 2015). L'arrivée des préparations comestibles à des fins médicales dans les états américains a donné lieu à une augmentation des visites à l'urgence,

alors qu'un nombre d'enfants les consommaient par erreur après les avoir pris pour des friandises ordinaires (Ingold, 2014). Un nombre restreint, mais grandissant de cas de crises cardiaques (infarctus du myocarde) ont été recensés chez les hommes, même les jeunes hommes, qui fumaient du cannabis à des fins non médicales (Franz et Frishman, 2016). Aucun tel cas n'a encore été signalé chez les personnes consommant des doses inférieures à des fins médicales, mais il y aurait lieu de prendre soin chez ceux dont le débit sanguin coronaire est déjà affecté.

Un effet nuisible récemment observé, que l'on appelle le syndrome d'hyperémèse cannabinoïde, consiste en une série d'épisodes de nausée, de vomissement et de douleurs à l'estomac qu'on soulage à l'aide de fréquentes douches chaudes (Beech, Sterrett, Babiuk et Fung, 2015; Alaniz, Liss, Metx et Stickrath, 2015), et qui disparaît lorsqu'on cesse de consommer du cannabis. Un autre problème récemment observé est qu'un nombre important de jeunes hommes ont été victimes d'accidents vasculaires cérébraux peu de temps après avoir consommé du cannabis et ces personnes n'avaient aucun facteur de risque reconnaissable pour un AVC autre que pour une grande consommation d'alcool et de tabac chez environ la moitié d'entre eux (Hackam, 2015). Cela dit, il faut procéder à des études de suivi pour connaître les effets à long terme des cannabinoïdes et du cannabis fumé ou ingéré (« comestible ») à des fins médicales, en particulier chez les consommateurs à long terme.

Jusqu'à présent, aucune recherche n'a été faite sur le risque de troubles liés au cannabis à la suite d'une consommation médicale supervisée à long terme. Des études laissent toutefois entendre que des cannabinoïdes sur ordonnance, comme le nabilone (Cesamet<sup>MD</sup>) et le dronabinol (Marinol<sup>MD</sup>) (Calhoun, Galloway et Smith, 1998; Ware et St. Arnaud-Trempe, 2010), présentent un faible potentiel d'abus. Les données sur les facteurs de risque pour les troubles liés au cannabis sont principalement tirées de certaines études sur des consommateurs récréatifs qui ont commencé à prendre du cannabis à l'adolescence et au début de l'âge adulte et qui utilisent les produits les plus puissants. Ces personnes fument du cannabis à une fréquence et à une intensité supérieures à celles des adultes plus âgés, qui prendraient vraisemblablement des doses plus faibles pour soulager leurs symptômes (Hall et Swift, 2006). Cependant, une récente étude dans quatre états américains porte à croire que ceux qui disent consommer à des fins médicales et récréatives ont tendance à consommer plus fréquemment et en plus grande quantité que ceux qui consomment uniquement à des fins médicales (Pacula et coll., 2016) et ils seraient vraisemblablement à risque accru de développer des troubles de consommation de cannabis.

Même si l'on se sert du cannabis et des cannabinoïdes pour leur potentiel thérapeutique, il faut faire une distinction entre le cannabis fumé et les produits cannabinoïdes synthétiques. Avec le cannabis fumé à des fins médicales, les patients ne bénéficient pas de la dose fiable et reproductible qu'offrent les produits synthétiques, dont les doses sont contrôlées et le mode d'administration est non toxique (p. ex. capsules, vaporisateurs oraux). Même les préparations de producteurs autorisés diffèrent de façon significative entre elles pour ce qui est de la composition et de la puissance et les médecins et patients doivent connaître les risques éventuels de changer d'une préparation à l'autre. Le cannabis obtenu par des moyens illégaux n'est soumis à aucune norme ni à aucun contrôle de la qualité et risque donc d'être contaminé par des pesticides et des microbes. De plus, l'inhalation régulière de cannabis cause parfois une irritation respiratoire chronique (Kalant, 2008; McInnis et Plecas, 2016).

Compte tenu des effets nuisibles du cannabis sur la capacité de conduire (Beirness et Porath-Waller, 2015), les professionnels de la santé devraient aussi recommander à leurs patients de s'abstenir de conduire un véhicule à moteur sous l'influence de cette substance.

## Accès au cannabis médical au Canada

Au départ, le gouvernement du Canada a institué le *Règlement sur l'accès à la marijuana à des fins médicales* (RAMFM) en 2001 en réponse à une décision rendue par un tribunal ontarien. Le RAMFM donnait accès à la marijuana à des fins médicales aux Canadiens qui satisfaisaient à certaines exigences. Le RAMFM exigeait que les personnes présentent des demandes d'autorisation à Santé Canada. Ces demandes devaient avoir l'appui d'un médecin pour confirmer que la personne souffrait d'une des maladies admissibles. Les personnes pouvaient alors faire elles-mêmes la culture de leur cannabis à des fins médicales, ou l'obtenir auprès d'un producteur autorisé ou de Santé Canada.

En 2013, le gouvernement a remplacé le RAMFM avec le *Règlement sur la marijuana à des fins médicales* (RMFM), qui est entré en vigueur le 1<sup>er</sup> avril 2014. En vertu du RMFM, Santé Canada ne délivre plus d'autorisations. Les personnes doivent demander un document médical à leur praticien de santé pour autoriser la consommation. Toute marijuana à des fins médicales doit provenir d'un producteur autorisé par Santé Canada, d'un praticien de santé ou d'un hôpital. Les particuliers ne peuvent pas faire la culture eux-mêmes. Dès le 24 août 2016, le RMFM a été remplacé par le nouveau *Règlement sur l'accès au cannabis à des fins médicales*. En vertu de ce règlement, les Canadiens qui détiennent un document médical peuvent produire une

quantité limitée de cannabis à leur propre usage médical ou désigner quelqu'un d'autre pour le produire pour eux. Les personnes qui souhaitent fournir leur propre cannabis de cette façon doivent demander un certificat d'inscription auprès de Santé Canada et les cultivateurs désignés doivent aussi être inscrits. Ces changements découlent directement de la décision de la Cour fédérale dans l'affaire *Allard c. Canada* (Santé Canada, 2016).

## Domaines pour de futures recherches

Il est fort possible que l'étude systématique des avantages possibles de la thérapie cannabinoïde combinée à d'autres médicaments débouche sur de meilleures méthodes cliniques. Par contre, les préparations contenant du THC ou d'autres substances agissant sur les deux récepteurs cannabinoïdes connus continueront à mener à un très large éventail d'actions qui entraîneront une foule d'effets psychoactifs secondaires. De futures thérapies cannabinoïdes cliniquement utiles devront donc très probablement s'axer sur une meilleure sélectivité des effets désirés. Une amélioration possible passerait par l'utilisation de cannabinoïdes n'agissant pas sur ces deux récepteurs et donc exempts des caractéristiques psychoactives généralement non appréciées des patients n'ayant jamais pris de cannabis à des fins non médicales. Par exemple, le CBD a les propriétés sédatives, anticonvulsivantes, anti-inflammatoires et neuroprotectrices du THC, mais sans sa psychoactivité et, comme on l'a mentionné au début du présent rapport, son potentiel en tant qu'agent thérapeutique est à être étudié plus à fond (Carlini et Cunha, 1981; Scuderi et coll., 2009). Certains autres cannabinoïdes du cannabis pourraient offrir des possibilités semblables (Izzo, Borrelli, Capasso, Di Marzo et Mechoulam, 2009). De même, même si la plupart des recherches menées jusqu'à maintenant indiquent que le CBD possède certains avantages thérapeutiques, il sera nécessaire d'en effectuer d'autres pour déterminer si les autres cannabinoïdes pourraient avoir des applications thérapeutiques. Cependant, l'impossibilité de breveter les cannabinoïdes naturels dissuadera les sociétés pharmaceutiques d'investir dans leur développement thérapeutique, à moins qu'elles ne puissent produire des dérivés actifs semi-synthétiques de ces cannabinoïdes.

Une autre méthode pour obtenir une action thérapeutique de type cannabinoïde plus sélective consiste à mettre au point des médicaments qui stimulent ou inhibent les mécanismes cellulaires qui produisent et détruisent les endocannabinoïdes, plutôt que d'agir sur les récepteurs cannabinoïdes eux-mêmes. Une telle approche a été mise à l'essai comme traitement pour la douleur (Lau et Vaughan,

2014). L'étude scientifique d'autres neurotransmetteurs (c.-à-d. les messagers chimiques qui assurent la transmission de l'information entre les cellules nerveuses) a permis de découvrir que plusieurs molécules impliquées dans leur fonctionnement prennent une forme légèrement différente dans des tissus différents. Par exemple, un certain récepteur aura une forme distincte, selon qu'il se trouve dans le foie, le cœur ou le cerveau. Il est fort possible que les composantes des systèmes endocannabinoïdes varient aussi en fonction des tissus. Ces variations permettraient de synthétiser des substances apparentées aux cannabinoïdes ciblant spécifiquement un tissu afin de produire un effet thérapeutique souhaité, tout en évitant des régions affectées par les effets secondaires indésirables, comme le cerveau ou d'autres organes. Avec de tels dérivés cannabinoïdes hautement sélectifs, à prendre par voie orale ou par injection, cette famille polyvalente de médicaments aurait plus d'usages thérapeutiques.

On étudie actuellement d'autres modes d'administration permettant d'éviter les effets néfastes de l'inhalation de cannabis. Une préparation pharmaceutique récemment mise sur le marché, le Sativex<sup>MD</sup>, se vaporise sur la muqueuse buccale et passe directement de la bouche à la circulation sanguine, ce qui a l'avantage d'éviter l'inhalation de fumée. Des études cliniques sur des modes d'administration sans combustion de cannabis (et donc sans fumée) comme des vaporisateurs permettraient d'éviter les risques pour la santé associés à l'inhalation de cannabis (McInnis et Plecas, 2016). D'autres progrès de ce genre seront probablement activement recherchés.

## Conclusions et répercussions

Les données actuelles montrent que l'utilisation thérapeutique approuvée du cannabis se limite surtout au traitement de la nausée, des vomissements, de certains types de douleur et à la stimulation de l'appétit chez les patients souffrant du sida. Des recherches supplémentaires seront nécessaires pour déterminer son utilisation la plus adéquate par rapport à d'autres traitements contre la nausée et la douleur. Il est fort possible que les avantages potentiels de la thérapie cannabinoïde combinée à d'autres médicaments débouchent sur de meilleures méthodes cliniques. La plupart des études plus récentes ont porté sur d'autres usages thérapeutiques proposés pour les cannabinoïdes (p. ex. sclérose en plaques, cancer, épilepsie, affections inflammatoires), et quoique les résultats obtenus soient encourageants, ils ne sont pas encore suffisamment étayés par des essais cliniques bien conçus pour permettre de les recommander pour ces utilisations cliniques.

Il semble improbable que le cannabis réalise le plein potentiel thérapeutique suggéré par les études des systèmes endocannabinoïdes. Les préparations contenant du THC ou d'autres substances agissant sur les deux récepteurs cannabinoïdes connus continueront à entraîner une foule d'effets secondaires indésirables. Les études cliniques plus poussées sur le CBD et la mise au point de médicaments sur mesure contenant des cannabinoïdes et ciblant des maladies ou symptômes précis, et ce, afin d'améliorer les profils risques-avantages semblent être des avenues prometteuses. On cherche actuellement à créer une nouvelle génération de médicaments cannabinoïdes efficaces et sans danger ne produisant pas les effets indésirables du cannabis fumé ou ingéré.

Il est important de faire une distinction entre les risques associés au cannabis fumé et ceux liés aux produits cannabinoïdes administrés à des doses contrôlées et selon des méthodes non toxiques. Les patients qui fument du cannabis à des fins médicales n'ont pas accès à la dose fiable, normalisée et reproductible que leur procureraient d'autres produits cannabinoïdes et pourraient en subir des troubles respiratoires chroniques.

Les professionnels de la santé se doivent d'accroître leur capacité d'appuyer les patients qui ont besoin du cannabis à des fins médicales. Ils doivent en particulier être davantage informés des risques éventuels, de la sécurité relative et des précautions à prendre pour les patients qui consomment du cannabis médical. De même, il existe toujours certaines lacunes en matière de connaissances sur les doses appropriées et les plans de traitement susceptibles de mieux servir les patients (Ziemianski et coll., 2015). L'élaboration de ressources et d'outils, comme des lignes directrices cliniques (Collège des médecins de famille du Canada, 2014), est essentielle pour appuyer la capacité des professionnels de la santé.

En résumé, la recherche appuie l'usage du cannabis à des fins médicales pour soulager la nausée, les vomissements et la douleur chronique et pour stimuler l'appétit, mais elle est toujours en cours pour d'autres états pathologiques. On cherchera probablement à exploiter le CBD et possiblement d'autres cannabinoïdes non psychoactifs, à accroître la spécificité des cannabinoïdes synthétiques et à les administrer par des méthodes plus sûres que l'inhalation.

## Références

- Adams, R. et B.R. Baker. « Structure of cannabidiol. VII. A method of synthesis of a tetrahydrocannabinol which possesses marihuana activity », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 62, 1940, p. 2405-2408.
- Adlaf, E.M., P. Begin et E. Sawka. *Enquête sur les toxicomanies au Canada : Une enquête nationale sur la consommation d'alcool et d'autres drogues par les Canadiens*, Ottawa (Ont.) : Centre canadien de lutte contre les toxicomanies, 2005.
- Aggarwal, S.K. « Cannabinergic pain medicine: a concise clinical primer and survey of randomized-controlled trial results », *Clinical Journal of Pain*, vol. 29, n° 2, 2013, p. 162-171.
- Alaniz, V.I., J. Liss, T.D. Metz et E. Stickrath. « Cannabinoid hyperemesis syndrome: a cause of refractory nausea and vomiting in pregnancy », *Obstetrics and Gynecology*, vol. 125, n° 6, 2015, p. 1484-1486.
- Alexander, A., P.F. Smith et R.J. Rosengren. « Cannabinoids in the treatment of cancer », *Cancer Letters*, vol. 285, n° 1, 2009, p. 6-12.
- American Academy of Ophthalmology. *Complementary therapy assessment marijuana in the treatment of glaucoma*, extrait du site Web <http://www.aao.org/complimentary-therapy-assessment/marijuana-in-treatment-of-glaucoma-cta--may-2003>, 2014.
- Andries, A., J. Frystyk, A. Flyvbjerg et R.K. Stoving. « Dronabinol in severe, enduring anorexia nervosa: a randomized controlled trial », *International Journal of Eating Disorders*, vol. 47, n° 1, 2014, p. 18-23.
- Association médicale canadienne. *Effectifs médicaux au Canada – quelques données pour 2016*, Ottawa (Ont.) : chez l'auteur. Extrait du site <https://www.cma.ca/fr/pages/basic-physician-facts.aspx>, 2016.
- Beech, R.A., D.R. Sterrett, J. Babiuk et H. Fung. « Cannabinoid hyperemesis syndrome: a case report and literature review », *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 73, n° 10, 2015, p. 1907-1910.
- Behnke, M. et V.C. Smith. « Prenatal substance abuse: short- and long-term effects on the exposed fetus », *Pediatrics*, vol. 131, n° 3, 2013, p. e1009-1024.
- Beirness, D.J. et A.J. Porath-Waller. *Dissiper la fumée entourant le cannabis : cannabis au volant – version actualisée*. Ottawa (Ont.) : 2015, Centre canadien de lutte contre les toxicomanies.
- Ben Amar, M. « Cannabinoids in medicine: a review of their therapeutic potential », *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 105, n° 1-2, 2006, p. 1-25.
- Blair, R.E., L.S. Deshpande, S. Sombati, M.R. Elphick, B.R. Martin et R.J. DeLorenzo. « Prolonged exposure to WIN55,212-2 causes downregulation of the CB<sub>1</sub> receptor and the development of tolerance to its anticonvulsant effects in the hippocampal neuronal culture model of acquired epilepsy », *Neuropharmacology*, vol. 57, n° 3, 2009, p. 208-218.
- Blessing, E.M., M.M. Steenkamp, J. Manzanares et C.R. Marmar. « Cannabidiol as a potential treatment for anxiety disorders », *Neurotherapeutics*, vol. 12, n° 4, 2015, p. 825-836.
- Boychuk, D.G., G. Goddard, G. Mauro et M.F. Orellana. « The effectiveness of cannabinoids in the management of chronic nonmalignant neuropathic pain: A systematic review », *Journal of Oral & Facial Pain and Headache*, vol. 29, n° 1, 2015, p. 7-14.
- Burstein, S. « Cannabidiol (CBD) and its analogs: a review of their effects on inflammation », *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, vol. 23, n° 7, 2015, p. 1377-1385.
- Buys, Y.M. et P. Rafuse. *Medical use of marijuana for glaucoma*. Ottawa (Ont.) : Société canadienne d'ophtalmologie, extrait du site Web <http://www.cos-sco.ca/advocacy-news/position-policy-statements/medical-use-of-marijuana-for-glaucoma/>, 2010.
- Calhoun, S.R., G.P. Galloway et D.E. Smith. « Abuse potential of dronabinol (Marinol) », *Journal of Psychoactive Drugs*, vol. 30, n° 2, 1998, p. 187-196.
- Cameron, C., D. Watson et J. Robinson. « Use of a synthetic cannabinoid in a correctional population for posttraumatic stress disorder-related insomnia and nightmares, chronic pain, harm reduction, and other indications: a retrospective evaluation », *Journal of Clinical Psychopharmacology*, vol. 34, n° 5, 2014, p. 559-564.
- Carlini, E.A. et J.M. Cunha. « Hypnotic and antiepileptic effects of cannabidiol », *Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 21, n° 8-9 Suppl, 1981, p. 417s-421s.
- Carter, G.T., P. Weydt, M. Kyashna-Tocha et D.I. Abrams. « Medicinal cannabis: rational guidelines for dosing », *IDrugs*, vol. 7, n° 5, 2004, p. 464-470.
- Chagas, M.H., A.W. Zuardi, V. Tumas, M.A. Pena-Pereira, E.T. Sobreira, M.M. Bergamaschi, ... et J.A. Crippa « Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial », *Journal of Psychopharmacology*, vol. 28, n° 11, 2014, p. 1088-1098.
- Collège des médecins de famille du Canada. *Autorisation de cannabis séché pour le traitement de la douleur chronique ou de l'anxiété : orientation préliminaire*, Mississauga (Ont.) : Collège des médecins de famille du Canada, 2014.

- Corey-Bloom, J., T. Wolfson, A. Gamst, S. Jin, T.D. Marcotte, H. Bentley et B. Gouaux. « Smoked cannabis for spasticity in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial », *Journal de l'Association médicale canadienne*, vol. 184, n° 10, 2012, p. 1143-1150.
- Crean, R.D., N.A. Crane et B.J. Mason. « An evidence based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions », *Journal of Addiction Medicine*, vol. 5, n° 1, 2011, p. 1-8.
- Dando, I., M. Donadelli, C. Costanzo, E. Dalla Pozza, A. D'Alessandro, L. Zolla et M. Palmieri. « Cannabinoids inhibit energetic metabolism and induce AMPK-dependent autophagy in pancreatic cancer cells », *Cell Death & Disease*, vol. 4, 2013, p. e664.
- De Petrocellis, L., A. Ligresti, A. Schiano Moriello, M. Iappelli, R. Verde, C.G. Stott, ... et V. Di Marzo. « Non-THC cannabinoids inhibit prostate carcinoma growth in vitro and in vivo: pro-apoptotic effects and underlying mechanisms », *British Journal of Pharmacology*, vol. 168, n° 1, 2013, p. 79-102.
- Degenhardt, L., N. Lintzeris, G. Campbell, R. Bruno, M. Cohen, M. Farrell et W.D. Hall. « Experience of adjunctive cannabis use for chronic non-cancer pain: findings from the Pain and Opioids IN Treatment (POINT) study », *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 147, 2015, p. 144-150.
- Eliikkottil, J., P. Gupta et K. Gupta. « The analgesic potential of cannabinoids », *Journal of Opioid Management*, vol. 5, n° 6, 2009, p. 341-357.
- Esposito, G., D.D. Filippis, C. Cirillo, T. Iuvone, E. Capoccia, C. Scuderi, ... L. Steardo. « Cannabidiol in inflammatory bowel diseases: a brief overview », *Phytotherapy Research*, vol. 27, n° 5, 2013, p. 633-636.
- Fagan, S.G. et V.A. Campbell. « The influence of cannabinoids on generic traits of neurodegeneration », *British Journal of Pharmacology*, vol. 171, n° 6, 2014, p. 1347-1360.
- Farabi, S.S., B. Prasad, L. Quinn et D.W. Carley. « Impact of dronabinol on quantitative electroencephalogram (qEEG) measures of sleep in obstructive sleep apnea syndrome », *Journal of Clinical Sleep Medicine*, vol. 10, n° 1, 2014, p. 49-56.
- Favrat, B., A. Menetrey, M. Augsburger, L.E. Rothuizen, M. Appenzeller, T. Buclin, ... et C. Giroud. « Two cases of "cannabis acute psychosis" following the administration of oral cannabis », *BMC Psychiatry*, vol. 5, 2005, p. 17.
- Fine, P.G. et M.J. Rosenfeld. « Cannabinoids for neuropathic pain », *Current Pain and Headache Reports*, vol. 18, n° 10, 2014, p. 451.
- Flach, A.J. « Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in the treatment of end-stage open-angle glaucoma », *Transactions of the American Ophthalmological Society*, vol. 100, 2002, p. 215-222.
- Flachenecker, P., T. Henze et U.K. Zettl. « Long-term effectiveness and safety of nabiximols (tetrahydrocannabinol/cannabidiol oromucosal spray) in clinical practice », *European Neurology*, vol. 72, n° 1-2, 2014, p. 95-102.
- Fowler, C.J. « Delta(9) -tetrahydrocannabinol and cannabidiol as potential curative agents for cancer: A critical examination of the preclinical literature », *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 97, n° 6, 2015, p. 587-596.
- Franz, C.A. et W.H. Frishman. « Marijuana Use and Cardiovascular Disease », *Cardiology in Review*, vol. 24, n° 4, 2016, p. 158-162.
- Fraser, G.A. « The use of a synthetic cannabinoid in the management of treatment-resistant nightmares in posttraumatic stress disorder (PTSD) », *CNS Neuroscience & Therapeutics*, vol. 15, n° 1, 2009, p. 84-88.
- Freimuth, N., R. Ramer et B. Hinz. « Antitumorogenic effects of cannabinoids beyond apoptosis », *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 332, n° 2, 2010, p. 336-344.
- Friedman, D. et O. Devinsky. « Cannabinoids in the treatment of epilepsy », *New England Journal of Medicine*, vol. 373, n° 11, 2015, p. 1048-1058.
- Fukuda, S., H. Kohsaka, A. Takayasu, W. Yokoyama, C. Miyabe, Y. Miyabe, ... et T. Nanki. « Cannabinoid receptor 2 as a potential therapeutic target in rheumatoid arthritis », *BMC Musculoskeletal Disorders*, vol. 15, 2014, p. 275.
- Gaoni, Y. et R. Mechoulam. « Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 86, n° 8, 1964, p. 1646-1647.
- Geffrey, A.L., S.F. Pollack, P.L. Bruno et E.A. Thiele. « Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy », *Epilepsia*, vol. 56, n° 8, 2015, p. 1246-1251.
- George, T. et F. Vaccarino. *Les effets de la consommation de cannabis pendant l'adolescence*, Ottawa, (Ont.) : Centre canadien de lutte contre les toxicomanies, 2015.
- Gouvernement du Canada. *Règlement sur l'accès à la marijuana à des fins médicales*, extrait du site Web <http://lois-laws.justice.gc.ca/PDF/SOR-2001-227.pdf>, 2010.
- Gouvernement du Canada. *Règlement sur la marijuana à des fins médicales*, extrait du site Web <http://www.laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/DORS-2013-119/>, 2014.
- Green, K. « Marijuana smoking vs cannabinoids for glaucoma therapy », *Archives of Ophthalmology*, vol. 116, n° 11, 1998, p. 1433-1437.

- Greer, G.R., C.S. Grob et A.L. Halberstadt. « PTSD symptom reports of patients evaluated for the New Mexico Medical Cannabis Program », *Journal of Psychoactive Drugs*, vol. 46, n° 1, 2014, p. 73-77.
- Guzman, M., M.J. Duarte, C. Blazquez, J. Ravina, M.C. Rosa, I. Galve-Roperh, ... et L. Gonzalez-Feria. « A pilot clinical study of Delta9-tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme », *British Journal of Cancer*, vol. 95, n° 2, 2006, p. 197-203.
- Hackam, D.G. « Cannabis and stroke: systematic appraisal of case reports », *Stroke*, vol. 46, n° 3, 2015, p. 852-856.
- Hall, W.D. et W. Swift. « The policy implications of cannabis dependence ». Dans R. A. Roffman & R. S. Stephens (dir.), *Cannabis dependence : Its nature, consequences and treatment*, UK, Cambridge University Press, 2006, p. 315-339.
- Harvey, B.S., T.C. Sia, D.A. Wattchow et S.D. Smid. « Interleukin 17A evoked mucosal damage is attenuated by cannabidiol and anandamide in a human colonic explant model », *Cytokine*, vol. 65, n° 2, 2014, p. 236-244.
- Haustein, M., R. Ramer, M. Linnebacher, K. Manda et B. Hinz. « Cannabinoids increase lung cancer cell lysis by lymphokine-activated killer cells via upregulation of ICAM-1 », *Biochemical Pharmacology*, vol. 92, n° 2, 2014, p. 312-325.
- Hazekamp, A. et E.R. Heerdink. « The prevalence and incidence of medicinal cannabis on prescription in The Netherlands », *European Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 69, n° 8, 2013, p. 1575-1580.
- Hernandez, S.L., I. Sheyner, K.T. Stover et J.T. Stewart. « Dronabinol treatment of refractory nausea and vomiting related to peritoneal carcinomatosis », *American Journal of Hospice and Palliative Care*, vol. 32, n° 1, 2015, p. 5-7.
- Hofmann, M.E. et C.J. Frazier. « Marijuana, endocannabinoids, and epilepsy: potential and challenges for improved therapeutic intervention », *Experimental Neurology*, vol. 244, 2013, p. 43-50.
- Honarmand, K., M.C. Tierney, P. O'Connor et A. Feinstein. « Effects of cannabis on cognitive function in patients with multiple sclerosis », *Neurology*, vol. 76, n° 13, 2011, p. 1153-1160.
- Hudak, M., D. Severn et K. Nordstrom. « Edible cannabis-induced psychosis: intoxication and beyond », *American Journal of Psychiatry*, vol. 172, n° 9, 2015, p. 911-912.
- Hussain, S.A., R. Zhou, C. Jacobson, J. Weng, E. Cheng, J. Lay, ... et R. Sankar. « Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome », *Epilepsy & Behavior*, vol. 47, 2015, p. 138-141.
- Iannotti, F.A., C.L. Hill, A. Leo, A. Alhusaini, C. Soubrane, E. Mazzarella, ... et G.J. Stephens. « Nonpsychotropic plant cannabinoids, cannabidivarin (CBDV) and cannabidiol (CBD), activate and desensitize transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) channels in vitro: potential for the treatment of neuronal hyperexcitability », *ACS Chemical Neuroscience*, vol. 5, n° 11, 2014, p. 1131-1141.
- Ingold, J. *Children's Hospital sees surge in kids accidentally eating marijuana*, Denver Post, extrait du site Web [www.denverpost.com/2014/05/21/childrens-hospital-sees-surge-in-kids-accidentally-eating-marijuana/](http://www.denverpost.com/2014/05/21/childrens-hospital-sees-surge-in-kids-accidentally-eating-marijuana/), 2014.
- Irving, P., T. Iqbal, C. Nwokolo, S. Subramanian, S. Bloom, N. Prasad, ... et A. Taylor. « PTH-056 Trial to assess cannabidiol in the symptomatic treatment of ulcerative colitis », *Gut*, vol. 64, n° Suppl 1, 2015, p. A430.
- Issa, M.A., S. Narang, R.N. Jamison, E. Michna, R.R. Edwards, D.M. Penetar et A.D. Wasan. « The subjective psychoactive effects of oral dronabinol studied in a randomized, controlled crossover clinical trial for pain », *Clinical Journal of Pain*, vol. 30, n° 6, 2014, p. 472-478.
- Izzo, A.A., F. Borrelli, R. Capasso, V. Di Marzo et R. Mechoulam. « Non-psychotropic plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb », *Trends in Pharmacological Sciences*, vol. 30, n° 10, 2009, p. 515-527.
- Jawahar, R., U. Oh, S. Yang et K.L. Lapane. « A systematic review of pharmacological pain management in multiple sclerosis », *Drugs*, vol. 73, n° 15, 2013, p. 1711-1722.
- Johnson, J.R., D. Lossignol, M. Burnell-Nugent et M.T. Fallon. « An open-label extension study to investigate the long-term safety and tolerability of THC/CBD oromucosal spray and oromucosal THC spray in patients with terminal cancer-related pain refractory to strong opioid analgesics », *Journal of Pain and Symptom Management*, vol. 46, n° 2, 2013, p. 207-218.
- Kalant, H. « Medicinal use of cannabis: history and current status », *Pain Research & Management*, vol. 6, n° 2, 2001, p. 80-91.
- Kalant, H. « Smoked marijuana as medicine: not much future », *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 83, n° 4, 2008, p. 517-519.
- Kalant, H. « Effects of cannabis and cannabinoids in the human nervous system ». Dans B. Madras & M. J. Kuhar (dir.), *The Effects of Drug Abuse on the Human Nervous System*, Waltham, MA, Academic Press, 2014, p. 387-422.
- Kalant, O.J. « Report of the Indian Hemp Drugs Commission, 1893-94: a critical review », *International Journal of the Addictions*, vol. 7, n° 1, 1972, p. 77-96.
- Karst, M. et S. Wippermann. « Cannabinoids against pain. Efficacy and strategies to reduce psychoactivity: a clinical perspective », *Expert Opinion on Investigational Drugs*, vol. 18, n° 2, 2009, p. 125-133.

- Karst, M., S. Wippermann et J. Ahrens. « Role of cannabinoids in the treatment of pain and (painful) spasticity », *Drugs*, vol. 70, n° 18, 2010, p. 2409-2438.
- Knoller, N., L. Levi, I. Shoshan, E. Reichenthal, N. Razon, Z.H. Rappaport et A. Biegon. « Dexanabinol (HU-211) in the treatment of severe closed head injury: a randomized, placebo-controlled, phase II clinical trial », *Critical Care Medicine*, vol. 30, n° 3, 2002, p. 548-554.
- Koay, L.C., R.J. Rigby et K.L. Wright. « Cannabinoid-induced autophagy regulates suppressor of cytokine signaling-3 in intestinal epithelium », *American Journal of Physiology: Gastrointestinal and Liver Physiology*, vol. 307, n° 2, 2014, p. G140-148.
- Koehler, J., W. Feneberg, M. Meier et W. Pollmann. « Clinical experience with THC:CBD oromucosal spray in patients with multiple sclerosis-related spasticity », *International Journal of Neuroscience*, vol. 124, n° 9, 2014, p. 652-656.
- Koppel, B.S., J.C. Brust, T. Fife, J. Bronstein, S. Yousof, G. Gronseth et D. Gloss. « Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology », *Neurology*, vol. 82, n° 17, 2014, p. 1556-1563.
- Kunos, G. *Hybrid inhibitor of peripheral CB<sub>1</sub> receptors and iNOS for the treatment of liver fibrosis. Report to Meeting of the NIAAA Advisory Council*, extrait du site Web <https://drive.google.com/file/d/0B-vqVlCdExm3S1N1TN3pRTIk2N3c/view?pref=2&pli=1>, 2016.
- Kwiatkowska, M., L.A. Parker, P. Burton et R. Mechoulam. « A comparative analysis of the potential of cannabinoids and ondansetron to suppress cisplatin-induced emesis in the *Suncus murinus* (house musk shrew) », *Psychopharmacology*, vol. 174, n° 2, 2004, p. 254-259.
- Langford, R.M., J. Mares, A. Novotna, M. Vachova, I. Novakova, W. Notcutt et S. Ratcliffe. « A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD oromucosal spray in combination with the existing treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis », *Journal of Neurology*, vol. 260, n° 4, 2013, p. 984-997.
- Large, M., S. Sharma, M.T. Compton, T. Slade et O. Nielssen. « Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis », *Archives of General Psychiatry*, vol. 68, n° 6, 2011, p. 555-561.
- Lau, B.K. et C.W. Vaughan. « Targeting the endogenous cannabinoid system to treat neuropathic pain », *Frontiers in Pharmacology*, vol. 5, 2014, article 28.
- Le Foll, B., J.M. Trigo, K.A. Sharkey et Y. Le Strat. « Cannabis and Delta9-tetrahydrocannabinol (THC) for weight loss? », *Medical Hypotheses*, vol. 80, n° 5, 2013, p. 564-567.
- Leweke, F.M., D. Piomelli, F. Pahlisch, D. Muhl, C.W. Gerth, C. Hoyer, ... et D. Koethe. « Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia », *Translational Psychiatry*, vol. 2, 2012, p. e94.
- Lichtman, A.H., J.L. Blankman et B.F. Cravatt. « Endocannabinoid overload », *Molecular Pharmacology*, vol. 78, n° 6, 2010, p. 993-995.
- Liput, D.J., D.C. Hammell, A.L. Stinchcomb et K. Nixon. « Transdermal delivery of cannabidiol attenuates binge alcohol-induced neurodegeneration in a rodent model of an alcohol use disorder », *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, vol. 111, 2013, p. 120-127.
- Lorente Fernandez, L., E. Monte Boquet, F. Perez-Mirallas, I. Gil Gomez, M. Escutia Roig, I. Bosca Blasco, ... et B. Casanova-Estruch. « Clinical experiences with cannabinoids in spasticity management in multiple sclerosis », *Neurologia*, vol. 29, n° 5, 2014, p. 257-260.
- Lynch, M.E. et F. Campbell. « Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials », *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 72, n° 5, 2011, p. 735-744.
- Machado Rocha, F.C., S.C. Stefano, R. De Cassia Haiek, L.M. Rosa Oliveira et D.X. Da Silveira. « Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis », *European Journal of Cancer Care (English Language Edition)*, vol. 17, n° 5, 2008, p. 431-443.
- Macpherson, T., J.A. Armstrong, D.N. Criddle et K.L. Wright. « Physiological intestinal oxygen modulates the Caco-2 cell model and increases sensitivity to the phytocannabinoid cannabidiol », *In Vitro Cellular and Developmental Biology : Animal*, vol. 50, n° 5, 2014, p. 417-426.
- Madras, B.K. *Update of Cannabis and its medical use*. Communication présentée au 37<sup>e</sup> Expert Committee on Drug Dependence, extrait du site Web [www.who.int/medicines/access/controlled-substances/6\\_2\\_cannabis\\_update.pdf](http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/6_2_cannabis_update.pdf), 2015.
- Martin-Sánchez, E., T.A. Furukawa, J. Taylor et J.L. Martin. « Systematic review and meta-analysis of cannabis treatment for chronic pain », *Pain Medicine*, vol. 10, n° 8, 2009, p. 1353-1368.
- Massi, P., M. Solinas, V. Cincina et D. Parolaro. « Cannabidiol as potential anticancer drug », *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 75, n° 2, 2013, p. 303-312.
- McGeeney, B.E. « Cannabinoids and hallucinogens for headache », *Headache*, vol. 53, n° 3, 2013, p. 447-458.
- McInnis, O.A. et D. Plecas. *Dissiper la fumée entourant le cannabis : les troubles respiratoires causés par l'inhalation de cannabis – version actualisée*, Ottawa, (Ont.) : Centre canadien de lutte contre les toxicomanies, 2016.

- McInnis, O.A. et A.J. Porath-Waller. *Dissiper la fumée entourant le cannabis : Usage chronique, fonctionnement cognitif et santé mentale – version actualisée*, Ottawa (Ont.) : Centre canadien de lutte contre les toxicomanies, 2016.
- Mechoulam, R. et L.A. Parker. « The endocannabinoid system and the brain », *Annual Review of Psychology*, vol. 64, 2013, p. 21-47.
- Metz, T.D. et E.H. Stickrath. « Marijuana use in pregnancy and lactation: a review of the evidence », *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 213, n° 6, 2015, p. 761-778.
- Meye, F.J., V. Trezza, L.J. Vanderschuren, G.M. Ramakers et R.A. Adan. « Neutral antagonism at the cannabinoid 1 receptor: a safer treatment for obesity », *Molecular Psychiatry*, vol. 18, n° 12, 2013, p. 1294-1301.
- Micale, V., V. Di Marzo, A. Sulcova, C.T. Wotjak et F. Drago. « Endocannabinoid system and mood disorders: priming a target for new therapies », *Pharmacology and Therapeutics*, vol. 138, n° 1, 2013, p. 18-37.
- Muller-Vahl, K.R. « Treatment of Tourette syndrome with cannabinoids », *Behavioural Neurology*, vol. 27, n° 1, 2013, p. 119-124.
- Naftali, T., L. Bar-Lev Schleider, I. Dotan, E.P. Lansky, F. Sklerovsky Benjaminov et F.M. Konikoff. « Cannabis induces a clinical response in patients with Crohn's disease: a prospective placebo-controlled study », *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 11, n° 10, 2013, p. 1276-1280e1.
- Narang, S., D. Gibson, A.D. Wasan, E.L. Ross, E. Michna, S.S. Nedeljkovic et R.N. Jamison. « Efficacy of dronabinol as an adjuvant treatment for chronic pain patients on opioid therapy », *Journal of Pain*, vol. 9, n° 3, 2008, p. 254-264.
- Noyes, R., Jr., S.F. Brunk, D.A. Avery et A.C. Canter. « The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine », *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 18, n° 1, 1975, p. 84-89.
- O'Shaughnessy, W.B. « On the Preparations of the Indian Hemp, or gunjah: Cannabis Indica Their Effects on the Animal System in Health, and their Utility in the Treatment of Tetanus and other Convulsive Diseases », *Provincial Medical Journal and Retrospect of the Medical Sciences*, vol. 5, n° 123, 1843, p. 363-369.
- Ogborne, A.C., R.G. Smart et E.M. Adlaf. « Self-reported medical use of marijuana: a survey of the general population », *Journal de l'Association médicale canadienne*, vol. 162, n° 12, 2000, p. 1685-1686.
- Olah, A., B.I. Toth, I. Borbiri, K. Sugawara, A.G. Szollosi, G. Czifra, ... et T. Biro. « Cannabidiol exerts sebostatic and antiinflammatory effects on human sebocytes », *Journal of Clinical Investigation*, vol. 124, n° 9, 2014, p. 3713-3724.
- Pacher, P., S. Bátkai et G. Kunos. « The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy », *Pharmacological Reviews*, vol. 58, n° 3, 2006, p. 389-462.
- Pacula, R.L., M. Jacobson et E.J. Maksabedian. « In the weeds: a baseline view of cannabis use among legalizing states and their neighbours », *Addiction*, vol. 111, n° 6, 2016, p. 973-980.
- Pagano, E., V. Montanaro, A. Di Girolamo, A. Pistone, V. Altieri, J.K. Zjawiony, ... et R. Capasso. « Effect of non-psychotropic plant-derived cannabinoids on bladder contractility: focus on cannabigerol », *Natural Product Communications*, vol. 10, n° 6, 2015, p. 1009-1012.
- Papini, S., G.M. Sullivan, D.A. Hien, E. Shvil et Y. Neria. « Toward a translational approach to targeting the endocannabinoid system in posttraumatic stress disorder: a critical review of preclinical research », *Biological Psychology*, vol. 104, 2015, p. 8-18.
- Pertwee, R.G., A.C. Howlett, M.E. Abood, S.P. Alexander, V. Di Marzo, M.R. Elphick, ... et R.A. Ross. « International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub> », *Pharmacological Reviews*, vol. 62, n° 4, 2010, p. 588-631.
- Plowright, A.T., K. Nilsson, M. Antonsson, K. Amin, J. Broddefalk, J. Jensen, ... et J. Ulander. « Discovery of agonists of cannabinoid receptor 1 with restricted central nervous system penetration aimed for treatment of gastroesophageal reflux disease », *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 56, n° 1, 2013, p. 220-240.
- Porath-Waller, A.J. *Dissiper la fumée entourant le cannabis : effets du cannabis pendant la grossesse – version actualisée*, Ottawa (Ont.), Centre canadien de lutte contre les toxicomanies, 2015.
- Porter, B.E. et C. Jacobson. « Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy », *Epilepsy & Behavior*, vol. 29, n° 3, 2013, p. 574-577.
- Press, C.A., K.G. Knupp et K.E. Chapman. « Parental reporting of response to oral cannabis extracts for treatment of refractory epilepsy », *Epilepsy & Behavior*, vol. 45, 2015, p. 49-52.
- Prud'homme, M., R. Cata et D. Jutras-Aswad. « Cannabidiol as an intervention for addictive behaviors: a systematic review of the evidence », *Substance Abuse*, vol. 9, 2015, p. 33-38.
- Rabinak, C.A., M. Angststadt, C.S. Sripada, J.L. Abelson, I. Liberzon, M.R. Milad et K.L. Phan. « Cannabinoid facilitation of fear extinction memory recall in humans », *Neuropharmacology*, vol. 64, 2013, p. 396-402.
- Raft, D., J. Gregg, J. Ghia et L. Harris. « Effects of intravenous tetrahydrocannabinol on experimental and surgical pain. Psychological correlates of the analgesic response », *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 21, n° 1, 1977, p. 26-33.

- Ramer, R. et B. Hinz. « New insights into antimetastatic and antiangiogenic effects of cannabinoids », *International Review of Cell and Molecular Biology*, vol. 314, 2015, p. 43-116.
- Ramirez, S.H., N.L. Reichenbach, S. Fan, S. Rom, S.F. Merkel, X. Wang, ... et Y. Persidsky. « Attenuation of HIV-1 replication in macrophages by cannabinoid receptor 2 agonists », *Journal of Leukocyte Biology*, vol. 93, n° 5, 2013, p. 801-810.
- Reid, P.T., J. Macleod et J.R. Robertson. « Cannabis and the lung », *Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*, vol. 40, n° 4, 2010, p. 328-323.
- Reynolds, T.D. et H.L. Osborn. « The use of cannabinoids in chronic pain », *British Medical Journal Case Reports*, 2013.
- Roitman, P., R. Mechoulam, R. Cooper-Kazaz et A. Shalev. « Preliminary, open-label, pilot study of add-on oral Delta9-tetrahydrocannabinol in chronic post-traumatic stress disorder », *Clinical Drug Investigation*, vol. 34, n° 8, 2014, p. 587-591.
- Saade, D. et C. Joshi. « Pure cannabidiol in the treatment of malignant migrating partial seizures in infancy: a case report », *Pediatric Neurology*, vol. 52, n° 5, 2015, p. 544-547.
- Santé Canada. *Renseignements destinés aux professionnels de la santé : le cannabis (marihuana, marijuana) et les cannabinoïdes*, Ottawa (Ont.) : chez l'auteur, extrait du site Web [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/marihuana/med/infoprof-fra.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/marihuana/med/infoprof-fra.pdf), 2013a.
- Santé Canada. *Enquête de surveillance canadienne de la consommation d'alcool et de drogues (ESCCAD) Sommaire des résultats pour 2011*, Ottawa (Ont.) : chez l'auteur, [http://www.hc-sc.gc.ca/hc-ps/drugs-drogues/stat/\\_2011/summary-sommaire-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/hc-ps/drugs-drogues/stat/_2011/summary-sommaire-fra.php), 2013b.
- Santé Canada. *Mise à jour sur la décision de la Cour suprême du Canada dans l'affaire R. c. Smith*, Ottawa (Ont.) : chez l'auteur, extrait du site Web <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/marihuana/info/licencedproducer-producteurautorise/decision-r-v-smith-fra.php>, 2015.
- Santé Canada. *Cannabis à des fins médicales*, Ottawa (Ont.) : chez l'auteur, extrait du site Web [http://canadiensensante.gc.ca/drugs-products-medicaments-produits-achat-utilisation/cannabis-medical/index-fra.php?\\_ga=1.220049818.2070059706.1469539230](http://canadiensensante.gc.ca/drugs-products-medicaments-produits-achat-utilisation/cannabis-medical/index-fra.php?_ga=1.220049818.2070059706.1469539230), 2016.
- Sarfaraz, S., F. Afaq, V.M. Adhami et H. Mukhtar. « Cannabinoid receptor as a novel target for the treatment of prostate cancer », *Cancer Research*, vol. 65, n° 5, 2005, p. 1635-1641.
- Saxon, A.J. et K.W. Browne. « Marijuana not ready for prime time as an analgesic », *General Hospital Psychiatry*, vol. 36, n° 1, 2014, p. 4-6.
- Schubart, C.D., I.E. Sommer, P. Fusar-Poli, L. de Witte, R.S. Kahn et M.P. Boks. « Cannabidiol as a potential treatment for psychosis », *European Neuropsychopharmacology*, vol. 24, n° 1, 2014, p. 51-64.
- Scuderi, C., D.D. Filippis, T. Iuvone, A. Blasio, A. Steardo et G. Esposito. « Cannabidiol in medicine: a review of its therapeutic potential in CNS disorders », *Phytotherapy Research*, vol. 23, n° 5, 2009, p. 597-602.
- Serpell, M., S. Ratcliffe, J. Hovorka, M. Schofield, L. Taylor, H. Lauder et E. Ehler. « A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of THC/CBD spray in peripheral neuropathic pain treatment », *European Journal of Pain*, vol. 18, n° 7, 2014, p. 999-1012.
- Serpell, M.G., W. Notcutt et C. Collin. « Sativex long-term use: an open-label trial in patients with spasticity due to multiple sclerosis », *Journal of Neurology*, vol. 260, n° 1, 2013, p. 285-295.
- Sharkey, K.A., N.A. Darmani et L.A. Parker. « Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids and the endocannabinoid system », *European Journal of Pharmacology*, vol. 722, 2014, p. 134-146.
- Silva, T.B., C.Q. Balbino et A.F. Weiber. « The relationship between cannabidiol and psychosis: a review », *Annals of Clinical Psychiatry*, vol. 27, n° 2, 2015, p. 134-141.
- Soderpalm, A.H., A. Schuster et H. de Wit. « Antiemetic efficacy of smoked marijuana: subjective and behavioral effects on nausea induced by syrup of ipecac », *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, vol. 69, n° 3-4, 2001, p. 343-350.
- Sofia, R.D., H.B. Vassar et L.C. Knobloch. « Comparative analgesic activity of various naturally occurring cannabinoids in mice and rats », *Psychopharmacologia*, vol. 40, n° 4, 1975, p. 285-295.
- Solowij, N., S.J. Broyd, H.H. van Hell et A. Hazekamp. « A protocol for the delivery of cannabidiol (CBD) and combined CBD and 9-tetrahydrocannabinol (THC) by vaporisation », *BMC Pharmacology & Toxicology*, vol. 15, 2014, p. 58.
- Stanley, C.P., W.H. Hind et S.E. O'Sullivan. « Is the cardiovascular system a therapeutic target for cannabidiol? », *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 75, n° 2, 2013, p. 313-322.
- Statistique Canada. *Enquête canadienne sur le tabac, l'alcool et les drogues : sommaires des résultats pour 2013*, Ottawa (Ont.) : chez l'auteur, 2015.
- Stinchcomb, A.L., S. Valiveti, D.C. Hammell et D.R. Ramsey. « Human skin permeation of Delta8-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol », *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 56, n° 3, 2004, p. 291-297.

- Stott, C.G., L. White, S. Wright, D. Wilbraham et G.W. Guy. « A phase I study to assess the effect of food on the single dose bioavailability of the THC/CBD oromucosal spray », *European Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 69, n° 4, 2013, p. 825-834.
- Vemuri, V.K. et A. Makriyannis. « Medicinal chemistry of cannabinoids », *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 97, n° 6, 2015, p. 553-558.
- Wallace, M.S., T.D. Marcotte, A. Umlauf, B. Gouaux et J.H. Atkinson. « Efficacy of Inhaled Cannabis on Painful Diabetic Neuropathy », *Journal of Pain*, vol. 16, n° 7, 2015, p. 616-627.
- Wang, T., J.P. Collet, S. Shapiro et M.A. Ware. « Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review », *Journal de l'Association médicale canadienne*, vol. 178, n° 13, 2008, p. 1669-1678.
- Ware, M.A. et E. St Arnaud-Trempe. « The abuse potential of the synthetic cannabinoid nabilone », *Addiction*, vol. 105, n° 3, 2010, p. 494-503.
- Ware, M.A., T. Wang, S. Shapiro et J.P. Collet. « Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS) », *Journal of Pain*, vol. 16, n° 12, 2015, p. 1233-1242.
- Ware, M.A., T. Wang, S. Shapiro, A. Robinson, T. Ducruet, T. Huynh, ... J.P. Collet. « Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial », *Journal de l'Association médicale canadienne*, vol. 182, n° 14, 2010, p. E694-E701.
- Wilhelmsen, K., S. Khakpour, A. Tran, K. Sheehan, M. Schumacher, F. Xu et J. Hellman. « The endocannabinoid/endovanilloid N-arachidonoyl dopamine (NADA) and synthetic cannabinoid WIN55, 212-2 abate the inflammatory activation of human endothelial cells », *Journal of Biological Chemistry*, vol. 289, n° 19, 2014, p. 13079-13100.
- Williams, J.C., S. Appelberg, B.A. Goldberger, T.W. Klein, J.W. Sleasman et M.M. Goodenow. « Delta(9)-Tetrahydrocannabinol treatment during human monocyte differentiation reduces macrophage susceptibility to HIV-1 infection », *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, vol. 9, n° 3, 2014, p. 369-379.
- Wilsey, B., T. Marcotte, R. Deutsch, B. Gouaux, S. Sakai et H. Donaghe. « Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain », *Journal of Pain*, vol. 14, n° 2, 2013, p. 136-148.
- Zajicek, J., S. Ball, D. Wright, J. Vickery, A. Nunn, D. Miller, ... et J. Hobart. « Effect of dronabinol on progression in progressive multiple sclerosis (CUPID): a randomised, placebo-controlled trial », *Lancet Neurology*, vol. 12, n° 9, 2013, p. 857-865.
- Zajicek, J.P. et V.I. Apostu. « Role of cannabinoids in multiple sclerosis », *CNS Drugs*, vol. 25, n° 3, 2011, p. 187-201.
- Ziemianski, D., R. Capler, R. Tekanoff, A. Lacasse, F. Luconi et M.A. Ware. « Cannabis in medicine: a national educational needs assessment among Canadian physicians », *BMC Medical Education*, vol. 15, 2015, p. 52.
- Zogopoulos, P., P. Korkolopoulou, E. Patsouris et S. Theocharis. « The antitumor action of cannabinoids on glioma tumorigenesis », *Histology and Histopathology*, vol. 30, n° 6, 2015, p. 629-645.

## Remerciements

Chad Dubeau nous a offert une aide précieuse en recueillant la littérature pour la présente revue. Les auteurs tiennent à remercier les réviseurs pour leurs commentaires utiles sur la présente version et une version antérieure de ce rapport. Ce document a été produit grâce à une contribution financière de Santé Canada.

Les points de vue exprimés ne reflètent pas nécessairement ceux de Santé Canada.

