



EXAMEN DU CANNABIDIOL

Rapport du Comité consultatif scientifique sur
les produits de santé contenant du cannabis

Santé Canada est le ministère fédéral responsable d'aider les Canadiennes et les Canadiens à maintenir et à améliorer leur état de santé. Santé Canada s'est engagé à améliorer la vie de tous les Canadiens et à faire du Canada l'un des pays où les gens sont le plus en santé au monde, comme en témoignent la longévité, les habitudes de vie et l'utilisation efficace du système public de soins de santé.

Also available in English under the title:

Review of Cannabidiol - Report of the Science Advisory Committee on Health Products Containing Cannabis

Pour obtenir plus d'information, veuillez communiquer avec :

Santé Canada

Indice de l'adresse 0900C2

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Tél. : 613-957-2991

Sans frais : 1-866-225-0709

Télééc. : 613-941-5366

ATS : 1-800-465-7735

Courriel : hc.publications-publications.sc@hc-sc.gc.ca

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de la Santé, 2022

Date de publication : Juillet 2022

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier.

Cat.: H164-334/2022F-PDF

ISBN: 978-0-660-43617-3

Pub.: 220105

Table des matières

Mot d’ouverture	4
Contexte.....	6
Contexte réglementaire.....	6
Consultation nationale.....	8
Création du Comité consultatif scientifique	8
Portée des travaux.....	9
Partie 1 — Considérations relatives aux produits de santé contenant du CBD à usage humain ..	12
Approche adoptée par le Comité pour ses travaux.....	12
Lacunes en matière de renseignements sur l'utilisation du CBD dans les produits de santé ...	14
Innocuité	15
Quelle quantité de CBD est sécuritaire sans le contrôle exercé par un médecin ou une infirmière praticienne?	15
Que savons-nous des effets secondaires du CBD?	18
Le CBD crée-t-il une dépendance?.....	19
Quelles sont les considérations et les risques pour la santé publique?	21
Efficacité.....	22
Pour quelles indications mineures existe-t-il des preuves que le CBD peut être efficace? ..	22
Facteurs à prendre en considération pour déterminer la posologie.....	23
Facteurs à prendre en considération après la mise en marché.....	24
Normes de preuve appropriées.....	27
Les exigences actuelles en matière de preuves sont-elles suffisantes pour le CBD?	27
Autres considérations relatives aux exigences en matière de qualité	27
Partie 2 - Considérations relatives à l'utilisation animale.....	28
Création du sous-comité sur la santé animale.....	28
Portée des travaux.....	29

Innocuité	29
Que savons-nous de l'innocuité de l'utilisation du CBD chez les animaux?	29
Efficacité.....	31
Pour quelles indications les chiens pourraient-ils bénéficier de l'utilisation du CBD?	31
Caractère adéquat	32
Le CBD convient-il à une utilisation chez les chiens sans contrôle vétérinaire?	32
Autres conditions d'utilisation du CBD chez les animaux	32
Partie 3 - Considérations pour le milieu de la recherche et de la médecine.....	33
Considérations relatives à la recherche pour l'usage humain	33
Considérations relative à la recherche pour l'usage chez les animaux	35
Conclusion.....	35
Références	37

Mot d'ouverture

Nous, les membres du Comité consultatif scientifique sur les produits de santé contenant du cannabis de Santé Canada, sommes honorés que Santé Canada nous demande de fournir un avis qui aiderait à façonner la réglementation des produits de santé contenant du cannabis au Canada. Nous reconnaissons l'importance de formuler des recommandations sur la façon dont les Canadiens peuvent accéder en toute sécurité à des produits potentiels pour le traitement à court terme de malaises mineurs grâce à un cadre d'autosoins.

Au cours des dernières années, la communauté médicale et scientifique s'est beaucoup intéressée au potentiel thérapeutique du cannabis pour la santé humaine et vétérinaire. Par conséquent, le nombre de publications scientifiques a augmenté de façon exponentielle au cours des vingt dernières années. Notre Comité consultatif scientifique a ainsi bénéficié d'une documentation volumineuse à partir de laquelle il s'est inspiré pour formuler ses recommandations. Toutefois, l'évolution rapide de la science a également représenté un défi important pour ce qui est d'évaluer la qualité et la rigueur de la documentation et des interprétations disponibles concernant les conditions d'utilisation sur lesquelles nous avons été invités à formuler des recommandations.

En médecine humaine et vétérinaire, la « norme d'excellence » relativement aux données probantes provient d'essais contrôlés randomisés (c.-à-d. des études où les participants sont choisis au hasard pour recevoir un traitement ou un placebo, qui était souvent offert à l'insu du participant ou du chercheur). Les études d'observation (lesquelles ne fournissent pas d'intervention) font le suivi des personnes qui consomment des produits du cannabis au fil du temps et peuvent également fournir d'importants renseignements, en particulier sur les préjudices ou les avantages à long terme. Bien qu'il existe plusieurs études cliniques contrôlées randomisées évaluant l'utilisation du cannabidiol (CBD) purifié, ces études portaient sur des indications (comme pour l'épilepsie résistante aux médicaments chez les enfants) qui ne relevaient pas du mandat du comité. Une grande partie des recherches disponibles sur les produits contenant du cannabis provient d'études observationnelles ou menées à petite échelle et à court terme, qui n'ont pas été randomisées ou effectuées à l'insu, et pour lesquelles le matériel d'étude représentait une grande variété de préparations de

cannabis différentes. Des examens systématiques ont été utiles pour donner un aperçu des données disponibles, mais ont toutefois présenté des limites, car les données résumées peuvent ne pas avoir été recueillies ou analysées de façon uniforme, ne pas avoir fourni de détails sur la dose ou sur le type d'exposition au cannabis, ou ne pas avoir tenu compte des différents facteurs ou variables causaux. Il a donc été difficile de tirer des conclusions définitives entre les produits du cannabis et les résultats de l'étude en ce qui concerne l'efficacité. Nous avons dû trouver un moyen d'équilibrer le besoin de conseils fondés sur la science de Santé Canada et l'application de normes scientifiques rigoureuses à notre travail. Ce qui est devenu évident au cours de notre examen de la documentation, c'est qu'il s'agit d'un domaine de recherche en évolution rapide et que la base de connaissances pour guider les recommandations sur le rôle des produits de santé contenant du cannabis augmentera considérablement au fil du temps.

Le comité a adopté une approche prudente et consciencieuse pour présenter ses recommandations à Santé Canada. Nous estimons que nos recommandations établissent un équilibre entre le désir des Canadiens d'avoir accès aux produits de santé contenant du cannabis sans le contrôle exercé par un praticien (comme le contrôle exercé par un médecin ou une infirmière praticienne) tout en s'assurant que les préoccupations en matière de santé publique soient abordées. Comme le domaine est en évolution, nos recommandations sont fondées sur les renseignements disponibles en date de mars 2022 et devraient être revues à mesure que d'autres preuves scientifiques et cliniques se présenteront. Entre-temps, notre objectif était d'aider à jeter les bases d'une recherche future de haute qualité sur les produits de santé contenant du cannabis et d'appuyer la prise de décisions en ce qui concerne l'accès à ces produits potentiels.

Nous avons été heureux de siéger au Comité consultatif scientifique parmi les experts canadiens en médicaments à base de cannabis. Nous estimons qu'il est important de pouvoir fournir aux Canadiens les meilleurs conseils possibles pour prendre des décisions éclairées sur leur santé et la santé de leurs animaux de compagnie.

Avec une gratitude sincère,

Le Comité consultatif scientifique sur les produits de santé contenant du cannabis

D^{re} Paula Brown, coprésidente

D^r Richard Huntsman, coprésident

Patti Bryant

D^r Nigel Caulkett

D^{re} Mary-Ann Fitzcharles

D^r Daniel Hurnik

D^{re} Lauren E. Kelly

D^r Bernard Le Foll

D^{re} Karol Ann Mathews

Contexte

Contexte réglementaire

Depuis 2001, les Canadiens ont accès au cannabis à des fins médicales, sous forme de matériel végétal séché, avec l'autorisation d'un praticien sous divers régimes réglementaires. En 2016 les patients ont été permis d'acheter d'autres types de produits du cannabis, comme des huiles, auprès de producteurs autorisés, avec l'autorisation d'un médecin ou d'une infirmière praticienne. Cela a amélioré l'accès pour les patients (y compris les jeunes) pour qui fumer du cannabis séché n'est pas une option viableⁱ.

Depuis la *Loi sur le cannabis* est entrée en vigueur en octobre 2018, les Canadiens ont constaté l'augmentation de la disponibilité des produits du cannabis partout au pays. Lorsque le cannabis à des fins non médicales a été légalisé et réglementé au Canada en vertu de la *Loi sur le cannabis* en 2018, les Canadiens adultes pourraient avoir en leur possession l'équivalent de 30 grammes de cannabis séché sans autorisation ou contrôle exercé par un professionnel de la santé. Fait important, les patients (y compris les enfants) peuvent toujours avoir accès aux produits du cannabis à des fins médicales avec l'autorisation de leur médecin. Les produits du cannabis vendus sous les deux volets, que ce soit à des fins médicales ou non, doivent satisfaire aux mêmes normes de contrôle de la qualité que les Bonnes pratiques de production de Santé

Canada. Contrairement aux produits de santé (p. ex. les produits pharmaceutiques) autorisés en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues* (LAD), ces produits ne font pas l'objet d'un examen préalable à la mise en marché afin d'en déterminer l'innocuité, l'efficacité et la qualité et ne peuvent donc pas présenter d'allégations en matière de santé.

Les Canadiens ont également accès à des médicaments d'ordonnance dérivés du cannabis ou du cannabis analogiques (nabiximols et au nabilone, respectivement). Comme tous les produits de santé qui font une allégation thérapeutique autorisée, ceux qui contiennent du cannabis sont soumis aux exigences de la LAD et sont autorisés avec des allégations de santé approuvées étayées par des données scientifiques en matière d'innocuité, d'efficacité et de qualité. Les médicaments d'ordonnance contenant du cannabis doivent également être conformes aux Bonnes pratiques de fabrication de Santé Canada pour les produits pharmaceutiques afin de s'assurer que les médicaments répondent aux normes de qualité appropriées à leur usage prévu avant d'être vendus. La conformité aux Bonnes pratiques de fabrication est une exigence du *Règlement sur les aliments et drogues*, qui est différente des Bonnes pratiques de production du cannabis, qui sont exigées en vertu de la *Loi sur le cannabis*.

Santé Canada a approuvé les médicaments d'ordonnance suivants contenant du cannabis :

- Le Sativex (nabiximols), qui contient du tétrahydrocannabinol (THC) et du cannabidiol (CBD), est un traitement approuvé pour le soulagement symptomatique de la spasticité chez les patients adultes atteints de sclérose en plaques;
- Le Marinol contient seulement du THC synthétique et a été approuvé pour traiter la perte d'appétit chez les patients atteints du SIDA et les nausées de la chimiothérapie. Ce produit n'est plus disponible au Canada puisqu'il a été retiré volontairement du marché par son fabricant;
- Le Cesamet (nabilone) contient un analogue du THC synthétique et a également été approuvé pour traiter les nausées et vomissements pour le traitement du cancer*.

* Les cannabinoïdes synthétiques n'existent pas dans la nature et ne sont pas touchés par la législation sur le cannabis, car ils ne sont pas saisis dans la définition de cannabis en vertu de la *Loi sur le cannabis*. Par conséquent, le nabilone reste un médicament contrôlé en vertu de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances*.

Une liste complète des médicaments autorisés pour la vente au Canada est disponible dans la [Base de données sur les produits pharmaceutiques](#) de Santé Canada.

Consultation nationale

La consultation sur le marché potentiel des produits de santé contenant du cannabis, tenue par Santé Canada en 2019, a suscité un vif intérêt chez les Canadiens et les intervenants pour les produits de santé contenant du cannabis, ainsi qu'un intérêt pour les produits contenant du CBD, qui pourraient être achetés et utilisés sans qu'il soit nécessaire qu'un médecin ou qu'une infirmière praticienne ne délivre d'ordonnance ou n'assure un contrôle de leur utilisation (comme les produits sans ordonnance largement disponibles). Bien que les commentaires reçus des Canadiens aient indiqué qu'il y avait un intérêt pour ces produits potentiels tant pour l'usage humain que vétérinaire, les répondants ont fait remarquer qu'il fallait obtenir plus d'information. Le rapport résumant les commentaires reçus lors de ces consultations est disponible [ici](#).

Création du Comité consultatif scientifique

Au cours des consultations, Santé Canada s'est engagé à obtenir des conseils scientifiques et cliniques externes d'experts indépendants, puis a créé le comité, composé de neuf membres qui étudieront les données probantes qui existent en ce qui concerne les avantages thérapeutiques potentiels du cannabis pour l'usage humain. Un sous-comité a également été créé pour examiner les produits de santé contenant du cannabis destiné aux animaux. Des biographies des membres résumant leur expertise sont disponibles sur la [page Web](#) du comité.

Étant donné que les discussions et les recommandations devaient refléter des opinions et une expertise professionnelles indépendantes, les membres du comité étaient tous bénévoles. Toutefois, le travail a été soutenu par un secrétariat composé du personnel de Santé Canada, qui a également assisté aux réunions afin d'offrir un soutien technique et de répondre aux questions administratives qui pourraient survenir. Les réunions ont été dirigées par deux

coprésidents et ont été organisées régulièrement en ligne par appels vidéo; la première ayant eu lieu en novembre 2020.

Le comité avait comme [attributions](#) « d'appuyer l'élaboration de normes appropriées d'innocuité, d'efficacité et de qualité des produits de santé contenant du cannabis, incluant les conditions dans lesquelles ces produits peuvent être adaptés à une utilisation en l'absence d'un contrôle exercé par un praticien ». Le comité a été créé pour fournir des conseils à l'appui du processus décisionnel de Santé Canada et il a été encouragé à parvenir à un consensus en fournissant des conseils chaque fois que cela était possible. Lorsqu'il n'était pas possible de parvenir à un consensus, les recommandations devaient refléter la diversité des opinions ou l'absence de consensus. En cas de désaccord, on a demandé aux membres de s'assurer que leurs opinions étaient notées et précisées.

Afin d'assurer l'intégrité des conseils du comité, Santé Canada et un conseiller externe en matière de conflits d'intérêts ont évalué les demandes des candidats afin de déterminer toute possibilité de conflit d'intérêts dans le cadre du processus de sélection. Après la sélection des membres, le comité a établi un processus de gestion de tout risque de conflit d'intérêts. Tout au long de la durée de vie du comité, on a demandé aux membres de fournir des déclarations à jour des affiliations et des intérêts et de déclarer tous les facteurs susceptibles d'affecter leurs opinions ou leurs avis. Santé Canada et un conseiller externe en matière de conflits d'intérêts ont évalué les affiliations et les intérêts des membres, qui se rapportaient aux points à l'ordre du jour aux fins de discussion. Si le conseiller externe déterminait la présence d'un risque possible, la participation du membre devrait être restreinte. Toutes les déclarations ont été évaluées en consultation avec un conseiller externe en matière de conflits d'intérêts et aucune des déclarations reçues n'a restreint la participation d'un membre. Il était également important que le comité et Santé Canada fassent preuve de transparence dans ce processus, de sorte que les affiliations et les intérêts déclarés par les membres ont été [rendus publics ici](#).

Portée des travaux

Santé Canada a énoncé quatre objectifs pour le comité :

- Évaluer les données probantes concernant l'innocuité, l'efficacité et la qualité du cannabis, y compris des phytocannabinoïdes spécifiques tels que le cannabidiol (CBD) ou le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC), lorsqu'ils sont utilisés à des fins thérapeutiques pour des maladies mineures à court terme et fournir des conseils sur les dangers, les incertitudes et les avantages possibles de la consommation de cannabis à des fins thérapeutiques;
- Souligner les renseignements dont Santé Canada devrait tenir compte lorsqu'il s'agit de décider si les produits peuvent être utilisés en autosoins, sans le contrôle exercé par le praticien, et proposer des moyens de combler les lacunes en matière d'information permettant de prendre cette décision;
- Expliquer les problèmes liés au cannabis qui devraient être pris en compte alors que Santé Canada détermine les seuils posologiques recommandés et les conditions selon lesquelles les cannabinoïdes peuvent être utilisés sans le contrôle d'un praticien;
- Suggérer des domaines prioritaires et des considérations pour la communauté médicale et de la recherche sur les utilisations thérapeutiques possibles des cannabinoïdes.

Que sont les cannabinoïdes?

- La plante de cannabis contient des centaines de substances chimiques; plus de 100 d'entre elles sont connues sous le nom de cannabinoïdes, qui affectent la façon dont les cellules du cerveau et du corps se comportent et communiquent entre elles.
- Les cannabinoïdes dérivés de la plante de cannabis peuvent parfois être appelés phytocannabinoïdes.
- Le THC, l'un des cannabinoïdes communément connus, est responsable de causer un « état euphorique » (high) ou l'intoxication.
- Le CBD est l'un des cannabinoïdes les plus abondants et se trouve dans différentes variétés de cannabis, y compris le chanvre. Même si le CBD ne cause pas d'intoxication, il peut avoir des effets sur le cerveau et le système nerveux.
- Lorsque la *Loi sur le cannabis* est entrée en vigueur, tous les phytocannabinoïdes étaient inscrits sur la Liste des drogues sur ordonnance de Santé Canada, ce qui signifie que tout produit de santé contenant du cannabis ou des cannabinoïdes, qui formule une allégation relative à la santé, nécessite une ordonnance.

Au début des travaux du comité, les membres ont décidé de se concentrer exclusivement sur les produits contenant du CBD, étant donné le mandat d'une utilisation à court terme dans le cadre d'autosoins. Le comité a pris cette décision parce qu'il existe un plus grand nombre de recherches et de données sur l'innocuité et les utilisations thérapeutiques potentielles du CBD que pour les autres cannabinoïdes mineurs, et parce qu'au cours de la consultation publique

menée par Santé Canada en 2019, on a déterminé que le CBD présentait un intérêt. Les membres s'entendent également sur le fait que tout cannabinoïde provoquant une intoxication et présente un risque de dépendance, comme le THC, ne convient pas dans le cadre d'auto-soins dans un produit de santé sans ordonnance.

Le comité a constaté une grande variation dans les types de produits du cannabis disponibles qui contiennent du CBD et parmi ceux utilisés dans les études de recherche, et a donc concentré la portée de son enquête en définissant les préparations de CBD où :

- Le CBD représente 98 % ou plus de la teneur totale en cannabinoïdes de la préparation.
- Les cannabinoïdes autres que le CBD doivent être uniquement ceux qui se trouvent naturellement dans le cannabis et ne doivent pas représenter plus de 2 % de la teneur totale en cannabinoïdes de la préparation.
- La teneur en THC ne doit pas être supérieure à 1 % de la teneur totale en cannabinoïdes.

Cette définition comprenait le CBD purifié, l'isolat de CBD, les extraits de cannabis riches en CBD et l'énantiomère synthétique du CBD ((-), c'est-à-dire la forme de CBD produite naturellement dans la plante de cannabis)[†] qui répondent à ces critères.

Il est important de noter cette définition et les recommandations visent à éclairer la prise de décision de Santé Canada en vue d'élaborer une voie possible pour les produits de santé contenant du cannabis sans ordonnance et que cette définition ne s'applique pas aux produits de CBD actuellement disponibles. L'objectif était d'établir une définition unique qui servirait de point de départ pour l'élaboration de mesures et de comparaisons à l'appui des délibérations du comité.

[†] L'énantiomère positif (+) interagit avec le récepteur CB₁ du système endocannabinoïde trouvé dans les cellules du cerveau humain, et peut causer une intoxication.

Partie 1 — Considérations relatives aux produits de santé contenant du CBD à usage humain

Paramètres pour l'examen du CBD pour usage humain

- L'examen par le comité des renseignements et des conseils fournis vise la population adulte en santé, que le comité définit comme étant des personnes ayant dépassé l'âge de la majorité (c.-à-d. l'âge légal déterminé dans une juridiction) qui n'ont pas de maladie sous-jacente importante et qui ne prennent pas d'autres médicaments susceptibles d'interagir avec le CBD.
- Le comité a convenu à l'unanimité qu'il ne serait pas approprié de donner des produits contenant du CBD aux personnes enceintes ou qui allaitent, aux enfants, aux adolescents ou aux jeunes n'ayant pas atteint l'âge de la majorité sans contrôle d'un praticien. Par conséquent, les recommandations contenues dans le présent rapport ne devraient en aucun cas être interprétées comme s'appliquant à ces personnes.

Approche adoptée par le comité pour ses travaux

Avec l'aide du secrétariat, le comité a commencé par faire ce qui suit :

- 1) Examiner et approuver le mandat du comité, ainsi que les rôles et responsabilités des membres et des coprésidents du comité.
- 2) Établir un plan de travail et un calendrier pour s'assurer que son mandat a été atteint en temps opportun.
- 3) Élaborer des lignes directrices sur les conflits d'intérêts.
- 4) Établir des lignes directrices pour parvenir à un consensus, et prendre des mesures lorsque le consensus n'a pas pu être atteint.

Les membres ont examiné une collection d'environ 1 500 sources d'information en lien avec leur mandat, y compris des publications pertinentes, des renseignements sur les effets indésirables et des essais cliniques. Afin de fournir aux membres du comité un aperçu général

des renseignements disponibles, une importante recherche documentaire sur des publications secondaires a été effectuée aux fins d'examen de la documentation, de méta-analyses, d'examen de la portée, d'examen systématique, ainsi que sur des rapports disponibles au cours des 10 dernières années. La recherche portait sur les renseignements relatifs aux normes d'innocuité, d'efficacité et de qualité du cannabis (y compris aux produits contenant du cannabis ou des cannabinoïdes), en particulier lorsqu'il est utilisé à des fins médicales.

En outre, d'autres types de publications qui contiennent des renseignements relatifs au mandat du comité ont été examinés, y compris des rapports de consultation ou des rapports publiés par les organismes de réglementation internationaux. Il s'agissait notamment de renseignements pertinents sur les produits autorisés dans d'autres pays à l'extérieur du Canada, comme Epidiolex, un produit de CBD sous ordonnance utilisé pour traiter les crises associées au syndrome Lennox-Gastaut, au syndrome de Dravet ou à la sclérose tubéreuse complexe. Les membres ont également examiné des renseignements sur les rapports sur des effets indésirables graves de drogues à base de cannabis approuvées aux fins d'utilisation au Canada, qui ont été récupérés dans la base de données Canada Vigilance. Les renseignements pertinents sur les études cliniques, figurant dans la base de données ClinicalTrials.gov de la National Library of Medicine des États-Unis, ont également été pris en compte.

Un certain nombre d'orateurs ont fourni des renseignements sur les questions pertinentes, notamment des exposés présentés par :

- Des représentants de Santé Canada, qui ont fourni des renseignements généraux sur le cannabis, les médicaments d'ordonnance et les règlements sur les produits de santé naturels et d'autres renseignements pertinents aux travaux du comité.
- Des groupes internationaux, dont la Therapeutic Goods Administration de l'Australie, l'Organisation mondiale de la santé et la National Academies of Sciences, Engineering and Medicine, ont fourni un précieux aperçu de l'état de la preuve et de la façon dont d'autres juridictions abordent la réglementation du cannabis.

Les membres du comité ont évalué l'information clé en fonction de leur expertise et de plusieurs facteurs importants. Ces facteurs ont été façonnés par les objectifs du mandat et les

principes normalisés que Santé Canada a pris en considération au cours de son processus d’approbation des médicaments et ont donc été axés sur l’innocuité, l’efficacité, la qualité et les considérations après la commercialisation. Pour les questions pour lesquelles les membres ont relevé des lacunes au niveau de l’expertise du comité, comme en santé publique et en épidémiologie, le comité a consulté des experts externes. Les recommandations du comité sont donc fondées sur l’ensemble de l’expertise des membres, l’évaluation par les membres des recherches disponibles et toutes les délibérations des réunions.

Lacunes en matière de renseignements sur l’utilisation du CBD dans les produits de santé

L’absence de recherche de haute qualité sur l’innocuité et l’efficacité du cannabis lorsqu’il est utilisé pour traiter des problèmes de santé mineurs a conduit le comité à faire preuve de prudence dans ses conclusions sur l’utilisation sécuritaire du cannabis pour la population adulte en santé. Une grande partie de la documentation sur les essais cliniques portait sur la population atteinte d’épilepsie résistante aux médicaments et d’autres besoins complexes en soins de santé qui ne relèvent pas de la portée de notre mandat. Tous les membres conviennent que les données sur l’innocuité de l’utilisation de CBD sont manquantes pour les groupes clés de patients qui pourraient être à risque, notamment :

- Les jeunes adultes (entre 18 et 25 ans) en raison des inconnus concernant l’incidence possible du CBD sur le cerveau en développement;
- Les personnes atteintes de troubles psychiatriques coexistants, en raison de l’influence du CBD sur le cerveau;
- Les personnes âgées, qui sont plus susceptibles de prendre plusieurs médicaments, sont plus susceptibles de tomber et qui peuvent métaboliser le CBD différemment, ce qui nécessiterait des doses différentes;
- Les personnes atteintes de troubles médicaux sous-jacents ou prenant des médicaments;
- Les personnes atteintes de maladie du foie ou ayant des dommages au foie, car elles peuvent ne pas être en mesure d’éliminer facilement le CBD de leur organisme;
- Les personnes enceintes et allaitantes, bien que l’on ne sache pas grand-chose des effets potentiels du CBD sur l’enfant en développement et de son incidence sur la production et la qualité du lait, il semble que le CBD puisse avoir un effet nocif sur le développement fœtal chez les modèles animaux;

- Les personnes allergiques au cannabis ou à d'autres composants non médicinaux contenus dans la préparation de CBD (comme l'huile de support);
- Certains groupes ethniques et peuples autochtones, car la génétique peut jouer un rôle dans la façon dont le CBD et d'autres cannabinoïdes affectent l'organisme;
- Les personnes s'identifiant à la communauté LGBTQ2+ – parce que l'incidence potentielle de l'utilisation du CBD selon le sexe n'a pas été évaluée.

Dans l'ensemble, les recherches sur l'innocuité et la tolérabilité du CBD n'ont pas suffisamment évalué les variables fondées sur le sexe, l'âge, le genre et la diversité. Bien qu'il existe des données à long terme (jusqu'à deux ans) pour Epidiolex, d'autres éléments demeurent inconnus en ce qui concerne l'innocuité de l'utilisation à long terme du CBD. Des renseignements supplémentaires sont également requis pour les interactions possibles entre les médicaments à base de CBD et les médicaments couramment utilisés.

Innocuité

Quelle quantité de CBD est sécuritaire sans le contrôle exercé par un médecin ou une infirmière praticienne ?

Il existe peu de preuves scientifiques sur l'innocuité du CBD à long terme, mais le comité a convenu à l'unanimité que le CBD est sécuritaire et tolérable pour une utilisation à court terme (un maximum de 30 jours) à des doses de 20 milligrammes par jour (mg/jour) jusqu'à une dose maximale de 200 mg/jour pour l'administration par voie orale (c'est-à-dire par la bouche, en capsules ou sous forme d'huile) chez des adultes en santé, à condition qu'ils discutent de l'utilisation de tout autre médicament avec leur pharmacien. Selon la définition des préparations à base de CBD du comité, ce dernier a également remarqué que, si une personne consommait jusqu'à la dose maximale de 200 mg/jour, la quantité maximale de THC absorbée dans la circulation sanguine et qui atteint le cerveau serait potentiellement trop faible pour causer des effets psychotropes appréciables chez la plupart des gens^{‡ii §*}.

[‡] Le terme psychotrope fait référence à tout effet sur l'activité mentale, y compris des effets légers comme la somnolence ou les étourdissements.

* Des données montrent que bien des gens peuvent tolérer la prise d'une dose plus élevée, pouvant aller jusqu'à 800 mg/jour. Toutefois, les données probantes ont révélé que ces doses plus élevées sont utilisées pour traiter des

Il n'y a pas suffisamment de preuves pour soutenir que l'utilisation à long terme du CBD n'est pas nocive pour les gens, même à des doses inférieures à 200 mg/jour. Le Comité a convenu que, si un consommateur devait utiliser un produit de santé comprenant du CBD pendant plus de 30 jours, cela suggérerait un état plus grave qui nécessiterait la consultation d'un praticien de soins de santé, comme un médecin.

Recommandation A

Le comité convient à l'unanimité que le CBD est sécuritaire et tolérable pour une utilisation à court terme (un maximum de 30 jours) à des doses de 20 milligrammes par jour (mg/jour) jusqu'à une dose maximale de 200 mg/jour par voie orale chez les adultes en santé, à condition qu'ils discutent de l'utilisation de tous les autres médicaments et substances utilisés avec leur pharmacien.

Il est important de souligner que cette recommandation ne s'appliquerait pas aux populations de patients vulnérables. Les membres du comité étaient particulièrement préoccupés par le fait que de nombreuses personnes intéressées à utiliser des produits de santé sans ordonnance avec le CBD pourraient prendre d'autres médicaments qui pourraient avoir une interaction avec le CBD. Cela est d'autant plus important qu'il y a très peu de renseignements sur l'innocuité du CBD lorsqu'il est consommé avec d'autres médicaments et qu'il y a un risque d'interactions entre le CBD et les médicaments, ce qui est une préoccupation en matière d'innocuité. Pour ces raisons, il est recommandé que des mises en garde claires sur les interactions possibles entre le CBD et d'autres médicaments soient émises avec les produits.

En raison des préoccupations concernant l'utilisation de CBD pendant la grossesse et les conséquences possibles sur le développement du fœtus, le comité a recommandé à l'unanimité que les mises en garde stipulent que les produits de santé contenant du CBD ne devraient pas être utilisés chez les personnes qui allaitent, sont enceintes ou qui prévoient l'être. Des mises en garde supplémentaires seraient également recommandées pour les personnes souffrant

maladies comme l'épilepsie, qui exige une surveillance par des professionnels de la santé, alors elles ne conviennent pas pour l'autosoin, pour lequel une dose plus faible rester recommandée.

d'allergies ou d'hypersensibilité au cannabis ou aux cannabinoïdes. Le comité a convenu que ce sont là des domaines prioritaires clés où la recherche est urgemment nécessaire et n'est pas encore disponible pour soutenir la consommation sécuritaire de CBD.

Recommandation B

Le comité recommande fortement que tous les produits de santé contenant du CBD comportent des mises en garde sur les interactions possibles entre le CBD et d'autres drogues ou l'alcool, et qu'ils ne devraient pas être consommés par des personnes enceintes, qui allaitent ou qui envisagent une grossesse, ou par celles ont des allergies ou une hypersensibilité au cannabis, aux cannabinoïdes ou à d'autres éléments du processus de fabrication.

Il est également recommandé de placer un avertissement bien en vue sur l'étiquette et l'encart du produit, qui indique qu'en raison des effets nocifs des produits de CBD sur le développement fœtal, ce produit ne devrait pas être utilisé par les personnes enceintes, qui envisagent une grossesse ou qui allaitent.

Le comité a également remarqué qu'il y avait encore beaucoup d'inconnus quant à la façon dont les différentes formes de CBD sont absorbées par l'organisme. Toutefois, les données probantes augmentent, surtout pour le CBD pris par voie orale. À ce titre, les membres ont limité leurs conseils actuels aux produits de CBD administrés par voie orale.

Plus précisément, les membres s'inquiétaient des variations de la biodisponibilité du CBD en fonction de sa forme posologique (l'organisme absorbe le CBD différemment selon la voie d'administration et la forme dans laquelle il est administré). Par conséquent, la dose maximale quotidienne sécuritaire de CBD serait différente selon son mode d'administration. Par exemple, le CBD inhalé entre directement dans le sang par les poumons et cause rapidement un effet, bien que cela puisse varier en fonction du mécanisme d'inhalation (p. ex. respiration profonde, maintien du souffle). Compte tenu des risques et des autres produits chimiques nocifs associés au tabagisme et des risques nébuleux liés au vapotage, le comité ne

recommande pas ces types de produits pour la prise de CBD. Lorsque le CBD est pris par voie orale, comme une capsule ou une goutte, il est absorbé par le système digestif, ce qui peut prendre plus de temps et avoir une incidence sur la quantité absorbée. Lorsque l'huile de CBD pure est appliquée sur la peau, comme sous forme de crème, une très petite quantité^{iii,iv} peut pénétrer au-delà des couches les plus superficielles de la peau. Pour pénétrer dans des tissus plus profonds, comme les articulations ou les tendons, différents moyens de transport peuvent être utilisés. Par conséquent, le CBD peut être absorbé très différemment selon les autres ingrédients présents dans la crème tels que les excipients**.

Que savons-nous des effets secondaires du CBD ?

Tout médicament ou produit naturel peut déclencher un effet indésirable chez certaines personnes et le CBD ne fait pas exception. Le CBD interagit aussi avec le corps de manière complexe, et ses effets peuvent différer d'un individu à l'autre. Ses effets peuvent également être influencés par de nombreux facteurs, comme les problèmes de santé sous-jacents, d'autres médicaments et les antécédents de consommation de cannabis. Des effets secondaires graves (nécessitant une hospitalisation) et des effets non graves (comme une somnolence brève et légère) ont été signalés à diverses doses de CBD administrées oralement, y compris celles de moins de 200 mg/jour. Les effets secondaires déclarés comprennent :

- Une pensée confuse
- Des nausées
- Une perte d'appétit
- Une sécheresse de la bouche et des yeux
- La somnolence et l'excès de sommeil
- Le manque d'énergie
- Des anomalies au niveau des fonctions du foie
- Des effets sur la conduite
- Des changements dans la façon dont les médicaments d'ordonnance agissent dans l'organisme
- Des réactions physiques causées par deux médicaments qui se mélangent dans l'organisme

** Les excipients sont des substances formées parallèlement à un ingrédient actif d'un médicament, comme des diluants, des préservatifs, des matériaux de remplissage, des colorants ou des agents d'étoffement.

Comme les effets secondaires peuvent se produire même à très faible dose, toute utilisation de CBD doit être abordée avec prudence.

Le comité n'a trouvé que des rapports limités sur les effets secondaires graves et durables des doses de CBD inférieures à 750-800 mg/jour de CBD, lorsqu'il est pris par voie orale (en capsules ou en gouttes) pendant une courte période par des adultes en santé qui ne prennent aucun autre médicament. Toutefois, bien que l'on sache que le risque d'effets secondaires tend à augmenter avec des doses plus élevées, on dispose de très peu de données sur l'innocuité, la tolérance ou les risques associés aux doses de CBD supérieures à 800 mg/jour. On ignore également comment le CBD peut interagir avec d'autres drogues ou l'alcool, surtout à ces doses plus élevées. Par conséquent, le comité a convenu que les doses supérieures à la dose recommandée de 200 mg/jour ne seraient pas appropriées pour l'autosoins et que le manque d'information sur les risques associés aux doses plus élevées rend particulièrement important de souligner le risque associé à la consommation d'une dose de CBD supérieure à celle recommandée ou de mélanger le CBD à d'autres drogues ou de l'alcool. Les membres du comité ont recommandé que les emballages contiennent des instructions précises sur le dosage et des mises en garde sur les effets secondaires potentiels, qui insistent sur le fait que les effets secondaires peuvent être plus graves à des doses plus élevées. Certains membres ont suggéré des limites quant au nombre de doses pouvant être vendues dans un seul emballage et au nombre d'emballages pouvant être achetés à la fois, afin de réduire le risque que les gens prennent suffisamment de CBD pour causer des effets secondaires graves.

Recommandation C

Le comité recommande que l'emballage des produits de santé contenant du CBD comporte des directives claires sur le dosage et des mises en garde sur les effets secondaires potentiels, soulignant que les effets secondaires peuvent être plus graves à des doses plus élevées.

Le CBD crée-t-il une dépendance ?

Tous les membres du comité ont convenu que les recherches montrent que le CBD seul ne crée pas de dépendance, ce qui reflète une constatation similaire tirée dans un examen

récent du CND effectué par un comité d'experts de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)^v. Le comité d'experts de l'OMS a déterminé que le CBD ne créait pas d'accoutumance et qu'il n'était pas associé à des abus potentiels chez les humains et n'a trouvé aucun cas de signalement d'abus ou de dépendance liés au CBD pur. Le comité a convenu à l'unanimité qu'il y a un risque très faible d'abus^{vi} de CBD parce qu'il ne cause pas d'intoxication. Certains membres ont toutefois fait remarquer que la quantité maximale de THC (2 mg) dans une dose de 200 mg/jour de produits de CBD répondant à la définition du comité était trop faible pour causer une intoxication. Il est peu probable que les gens prennent ces produits pour obtenir l'effet intoxicant souhaité, mais une surconsommation de CBD pourrait entraîner des effets secondaires désagréables mais mineurs tels que la diarrhée.

Le comité a également examiné la documentation explorant les interactions entre le CBD et le THC et a constaté que, même s'il y a des rapports négatifs concernant les interactions entre le CBD et le THC inhalé ou injecté (une voie d'administration utilisée dans études expérimentales), des données probantes, quoique non substantielles, indiquent que le CBD peut contrebalancer la capacité du THC à causer un état euphorique (high)^{vii}. Il n'en reste pas moins que c'est une autre raison de soutenir l'examen des limites de la taille des emballages et du nombre d'emballages pouvant être achetés à la fois.

Il a été mentionné que certaines personnes pourraient essayer d'utiliser le CBD pour réduire leur consommation d'opioïdes ou d'alcool ou d'autre substances, étant donné que des études^{viii, ix} préliminaires et en cours se penchent sur le potentiel du CBD d'aider à traiter ces troubles liés à la consommation de substances et à réduire la consommation d'opioïdes. Le comité a convenu qu'il était urgent d'effectuer d'autres recherches dans ce domaine et a recommandé que les produits de santé sans ordonnance contenant du CBD portent une mise en garde indiquant que le produit n'est pas destiné à cet usage^{††}.

Recommandation D

^{††} La dépendance, l'alcoolisme ou la consommation de substances sont inclus à l'annexe A de la *Loi sur les aliments et drogues*, et, par conséquent, ne sont pas une allégation adéquate pour un produit sans ordonnance ou un produit de santé naturel.

Le CBD ne crée pas d'accoutumance; toutefois le comité recommande que les produits de santé contenant du cannabis portent une mise en garde afin de préciser qu'ils ne sont pas destinés à aider à réduire la consommation d'opioïdes ou d'alcool, puisqu'aucune étude définitive n'a validé son utilisation pour ces indications.

Quels sont les considérations et les risques pour la santé publique ?

La consommation de CBD comporte un certain nombre de problèmes d'innocuité et d'inconnues, notamment l'absence de recherche sur l'utilisation à long terme, les effets secondaires possibles, l'interaction potentielle avec d'autres médicaments et le risque que les consommateurs n'utilisent pas un produit comme prévu. Ces problèmes sont aggravés par un manque général de communication scientifique et de stratégie d'éducation précoce sur le cannabis, les cannabinoïdes et les usages thérapeutiques. Parmi les autres préoccupations, mentionnons le risque que des enfants ingèrent involontairement des produits de CBD, l'utilisation de produits de CBD par des populations sous-étudiées et par des personnes enceintes ou allaitantes, et la possibilité que des diagnostics graves puissent passer inaperçus parce que les patients traitent seuls des symptômes sans consulter un professionnel de la santé.

Comme Santé Canada l'a appris de sa consultation, les Canadiens sont intéressés à consommer du CBD à des fins thérapeutiques, mais il existe beaucoup de désinformation au sujet du CBD, ce qui présente un risque pour la santé publique. Les membres du comité ont tous convenu que, pour contrer cette situation, il faudrait sensibiliser le public aux produits de santé sans ordonnance contenant du CBD pour appuyer les décisions éclairées des consommateurs. Il est recommandé que les renseignements sur les avantages possibles du CBD, les risques et les lacunes dans les données disponibles soient facilement accessibles au public, ainsi qu'aux professionnels de la santé sous une forme accessible, provenant de sources crédibles et fréquemment mises à jour. De même, les renseignements sur l'innocuité et l'efficacité des produits potentiels devraient être accessibles au public une fois que Santé Canada aura autorisé la vente. Les instructions relatives aux doses et à l'utilisation, les mises en

garde concernant les effets secondaires possibles et les autres risques liés à la consommation du CBD pour l'autosoins devraient aussi être clairement indiqués. Il est particulièrement important que ces produits satisfassent aux exigences d'étiquetage et d'essai exhaustives qui s'appliquent aux produits de santé. Cela permettrait de s'assurer qu'ils ne sont pas utilisés de manière interchangeable ou confondus par les consommateurs avec des produits disponibles sur le marché du cannabis récréatif, qui sont soumis à des exigences différentes en matière d'étiquetage et d'essai et ne sont pas autorisés à présenter des allégations en matière de santé.

Recommandation E

Le comité recommande que l'approbation des produits de santé contenant du CBD soit accompagnée de l'éducation du public afin d'expliquer les avantages et les risques possibles, de renseignements sur l'innocuité et les lacunes dans les connaissances au niveau de la recherche sur l'utilisation sans ordonnance du CBD.

Efficacité

Pour quelles indications mineures existe-t-il des preuves que le CBD peut être efficace ?

Bon nombre des indications pour lesquelles il existe des preuves plus solides, comme l'épilepsie, sont de graves problèmes de santé qui nécessitent un contrôle de la part d'un praticien, et ne relevaient pas du mandat du comité. Le comité a convenu de concentrer ses efforts sur les renseignements disponibles et les principales indications d'intérêt déterminées par les consommateurs interrogés dans le cadre du rapport de consultation de Santé Canada de 2019. Par conséquent, les membres du comité ont axé leur examen sur les indications suivantes :

- soulager les symptômes mineurs de stress et de nervosité;
- favoriser le sommeil;
- soulager les douleurs légères.

Après avoir examiné les recherches sur l'efficacité du CBD pour ces trois indications, le comité a convenu à l'unanimité qu'il existe des preuves préliminaires que le CBD pourrait être efficace pour le traitement à court terme (moins de 30 jours) des symptômes légers associés au stress et à la nervosité. Toutefois, le comité a également convenu qu'il n'y avait pas encore suffisamment de preuves scientifiques ou cliniques pour appuyer ou réfuter l'utilisation à court terme de produits à base de CBD pour favoriser le sommeil ou soulager les douleurs légères. Les données préliminaires sur l'effet du CBD sur le sommeil laissent entendre qu'il change selon la quantité prise : même si des doses plus élevées semblent favoriser le sommeil, des doses plus faibles peuvent le retarder*. Des conditions plus graves – anxiété sévère, douleur sévère et insomnie diagnostiquée – nécessitent le contrôle par un praticien et ne sont donc pas appropriées en tant que traitement sans ordonnance.

Facteurs à prendre en considération pour déterminer la posologie

Fixer la dose thérapeutique pour n'importe quel médicament dépend de ce que le médicament est censé faire, de la façon dont le médicament fonctionne, de son mode d'administration et de la quantité donnée (qui, dans le cas des produits du cannabis, pourraient commencer faible et augmenter lentement au fil du temps). Il faut aussi tenir compte des caractéristiques de la personne qui prend le médicament (sexe, exposition antérieure aux cannabinoïdes, poids, métabolisme, origine ethnique et âge). Les recherches limitées sur les considérations propres à l'indication au CBD (pour les indications mineures) ont rendu particulièrement difficile pour le comité de formuler des recommandations relatives à la posologie. Bien que le comité ait convenu d'une limite de sécurité pouvant atteindre 200 mg/jour pour l'administration par voie orale, tous les membres ont convenu qu'en se fondant sur les éléments de preuve, on ne pouvait définir une marge posologique générale de CBD qui serait efficace pour tous les types de produits, toutes leurs utilisations et toutes les personnes qui pourraient l'utiliser. Des données probantes limitées et incohérentes ont rendu difficile l'établissement d'une marge posologique générale où le CBD aurait un effet thérapeutique pour le traitement de douleurs mineures, la nervosité ou la promotion du

sommeil. Les membres ont discuté des raisons possibles d'un manque de données probantes et ont convenu qu'une difficulté dans l'étude des produits du cannabis est liée à l'environnement réglementaire actuel, qui n'incite pas les entreprises de cannabis à mener des études cliniques et précliniques rigoureuses. Le petit nombre d'études disponibles ne peut pas expliquer les différentes façons dont le CBD est utilisé actuellement, ce qui rend difficile de déterminer une marge posologique recommandée. Les données sur la posologie visant à favoriser le sommeil étaient plus cohérentes que pour les deux autres conditions, ce qui suggère que la marge posologique efficace variait entre 150 et 200 mg/jour, mais les données probantes étaient encore insuffisantes.

Toutefois, tous les membres conviennent qu'il y a un manque de données sur les dommages aigus causés par une posologie quotidienne maximale de 200 mg lorsqu'elle est utilisée à court terme. Des preuves épidémiologiques limitées ont également indiqué que des doses inférieures à cette quantité (même si elles sont inférieures à environ 20 mg/jour) peuvent avoir un potentiel thérapeutique.

Le comité a invité à la prudence lorsqu'il a examiné les posologies possibles de CBD, parce que la plupart des limites et des marges de posologie ne tiennent pas compte des interactions possibles entre le CBD et d'autres médicaments qu'une personne pourrait prendre et qui pourraient avoir des effets indésirables.

Les recommandations de posologie doivent toujours tenir compte de la nature du produit utilisé et permettre une variation des doses efficaces entre les particuliers.

Facteurs à prendre en considération après la mise en marché

Les professionnels de la santé et les chercheurs utilisent le terme « réactions indésirables » pour décrire les effets indésirables, les blessures ou les complications qui surviennent à la suite d'un traitement ou de l'utilisation d'un produit de santé. Les réactions indésirables peuvent résulter du médicament lui-même ou de l'interaction avec d'autres médicaments. La déclaration des réactions indésirables et le suivi de leur fréquence et de leur gravité sont des étapes essentielles qui permettent aux chercheurs, aux praticiens et aux gouvernements d'ajuster les utilisations et les posologies recommandées et d'émettre des

mises en garde sur les risques afin d'améliorer l'innocuité des médicaments et des produits de santé.

La plupart des praticiens sont au courant de la déclaration des réactions indésirables; toutefois, il peut être plus difficile d'amener les particuliers à signaler des réactions indésirables avec un produit en autosoins ou sans ordonnance. Le comité a convenu qu'une sensibilisation accrue à la déclaration des réactions indésirables était un facteur important pour ces produits, et qu'une augmentation des déclarations favoriserait également la collecte de données pour la communauté de chercheurs. Le comité a recommandé d'investir dans d'autres systèmes de déclaration qui équilibrent le besoin de données sur l'innocuité dans le monde réel et le fardeau de produire des rapports sur les effets indésirables. Le comité a déterminé que l'étiquetage des produits constituait un outil important qui pourrait être utilisé pour encourager les patients à déclarer des réactions indésirables. Le fait d'avoir davantage d'options innovatrices et faciles à utiliser pour que le public puisse déclarer des réactions indésirables, comme un lien vers le site Web, un code de réponse rapide (QR) ou un numéro sans frais, pourrait encourager la déclaration dans l'espace sans ordonnance. En outre, les mêmes plateformes conçues pour déclarer les réactions indésirables pourraient être des outils efficaces pour fournir aux consommateurs des renseignements sur les produits individuels et fournir des renseignements crédibles sur les cannabinoïdes et le cannabis en général.

Recommandation F

Le comité recommande ce qui suit :

- Que les étiquettes sur les produits de santé contenant du CBD encouragent les consommateurs à déclarer les réactions indésirables résultant de l'utilisation du produit en offrant de multiples options de déclaration faciles à utiliser. Toutes les plateformes et les ressources pour déclarer les réactions indésirables devraient être conçues de manière à assurer un accès équitable à l'ensemble de la communauté canadienne.
- Que les produits de santé à base de CBD soient emballés dans des boîtes, de sorte que l'on puisse inclure un encart contenant des détails clés sur le produit avec chaque vente.
- Que l'on encourage la consultation d'un pharmacien si une personne prend d'autres médicaments, de sorte que les produits de santé contenant du CBD devraient uniquement être disponibles dans les pharmacies.

Les membres du comité ont recommandé à l'unanimité que les produits de santé sans ordonnance contenant du CBD soient emballés dans des boîtes, de sorte qu'un encart contenant des détails clés sur le produit puisse être fourni au consommateur. Les étiquettes actuelles des produits de santé peuvent être difficiles à lire, en raison de la petite taille des polices et ne fournissent pas toujours suffisamment d'espace pour tous les renseignements requis concernant le produit. Les encarts emballés dans les boîtes pourraient permettre de s'assurer que tous les renseignements essentiels sur le produit, comme les renseignements sur la déclaration des effets indésirables ou les mises en garde, sont fournis au consommateur.

Le comité a longuement discuté des incertitudes et des lacunes dans les données probantes concernant l'innocuité et l'efficacité du CBD et a convenu que le manque de renseignements de haute qualité justifiait une approche prudente pour l'accès sans ordonnance. Les autres préoccupations soulevées portaient sur le risque d'avoir des produits accessibles aux jeunes, les interactions possibles entre les médicaments avec les médicaments d'usage courant, ainsi que le risque de confusion possible avec les produits disponibles sur le marché du cannabis récréatif. Bien que la posologie recommandée d'au plus 200 mg/jour de CBD ait été considérée comme sans danger pour les adultes en santé sans la supervision d'un médecin ou d'une infirmière praticienne, les membres du comité ont convenu à l'unanimité qu'il faudrait encourager la consultation avec un pharmacien si l'on prenait d'autres médicaments pour appuyer la sécurité des patients et une prise de décision éclairée par les consommateurs. Les pharmaciens pourraient signaler les interactions médicamenteuses potentielles et expliquer les posologies, et encourager les patients à lire l'encart du produit et à souligner l'importance de signaler les réactions indésirables. Le fait que les pharmaciens recommandent de donner des conseils sur les produits de santé contenant du CBD limiterait la vente de ces produits aux pharmacies, mais contribuerait à s'assurer que le produit est utilisé d'une façon qui soit conforme aux données scientifiques et cliniques disponibles.

Normes de preuve appropriées

Les exigences actuelles en matière de preuves sont-elles suffisantes pour le CBD ?

Les exigences en matière de preuves maintenues en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues* de Santé Canada pour les produits de santé pourraient également être appliquées pour les produits contenant du CBD sans ordonnance. Le comité a convenu que les exigences en matière d'innocuité, d'efficacité et de qualité élaborées pour les produits de santé contenant du CBD sans ordonnance pourraient être modélisées sur celles utilisées par la Direction des produits de santé naturels et sans ordonnance de Santé Canada, car cela constitue le meilleur mécanisme pour que Santé Canada puisse évaluer et réglementer les produits de santé naturels ou sans ordonnance contenant du CBD. Le *Règlement sur les aliments et drogues* énonce les mesures de contrôle nécessaires pour autoriser les produits sans ordonnance en s'assurant que les données probantes scientifiques fournies appuient l'innocuité, l'efficacité et la qualité du produit et qu'elles tiennent compte des exigences en matière de preuves à l'appui des allégations santé autorisées. Des règles sont également en place pour respecter les exigences en matière de fabrication, d'emballage et d'étiquetage.

Différentes catégories de produits de santé naturels exigent également des données cliniques sur l'innocuité, l'efficacité et des normes de qualité robustes. Le *Règlement sur les produits de santé naturels* énonce les exigences relatives à la façon dont les essais cliniques doivent être menés avec des produits de santé naturels, ce qui permettrait une certaine souplesse pour ces types de produits tout en exigeant des normes relatives aux données probantes uniformes. Les normes prévues par le *Règlement sur les produits de santé naturels* pour l'établissement des posologies et soulignant les usages pourraient également s'appliquer aux produits de CBD tels que définis dans le mandat du comité.

Autres considérations relatives aux exigences en matière de qualité

Le comité a recommandé la nécessité d'établir des normes et des exigences uniformes en matière de qualité afin de s'assurer que les Canadiens ont accès à des médicaments sans ordonnance contenant du CBD de qualité uniforme. De plus, le comité a déterminé les

éléments suivants propres aux produits à prendre en considération lors de l'établissement des exigences en matière de qualité pour les produits de santé contenant du CBD :

- La source du produit, y compris le cultivar ou la variété et son pays d'origine.
- Tous les autres phytocannabinoïdes et terpénoïdes présents dans le produit et leurs concentrations.
- Les formes totales carboxylées et décarboxylées de CBD. (Ces formes différentes ont des effets différents sur l'organisme).
- Quels solvants ont été utilisés pour extraire les cannabinoïdes du cannabis, combien d'entre eux restent dans le produit et le type d'extraction. Cela est particulièrement important, car certains solvants peuvent être toxiques à certains niveaux.
- Les allergènes (p. ex., certaines personnes souffrant d'allergies aux noix d'arbre peuvent réagir à l'huile de noix de coco fractionnée).

Partie 2 – Considérations relatives à l'utilisation animale

Création du sous-comité sur la santé animale

Le sous-comité vétérinaire a été créé en janvier 2021 et compte trois membres experts en santé animale; il a été dirigé par l'un des coprésidents du comité plénier. Le sous-comité s'est vu attribuer les mêmes quatre objectifs que le comité plénier, adaptés à des fins de considérations vétérinaires. En plus d'examiner les données probantes qui existent afin de déterminer si les produits de santé du cannabis peuvent être sûrs et efficaces pour les animaux, le sous-comité a dû établir des données probantes disponibles par espèce. Les membres du sous-comité ont également examiné les considérations possibles en matière de salubrité des aliments, en particulier la question de savoir si le traitement des animaux avec des composés du cannabis pourrait présenter des risques pour la santé humaine, étant donné qu'ils pourraient être transférés dans la chaîne alimentaire humaine.

Le sous-comité a suivi les mêmes lignes directrices sur les conflits d'intérêts et a adopté la même approche pour les réunions que le comité plénier, en commençant par établir un plan de

travail pour guider leurs efforts, discuter des principaux facteurs et travailler par consensus. Le sous-comité a également reçu des renseignements des organismes suivants :

- Les représentants de Santé Canada sur les exigences relatives aux médicaments vétérinaires et aux cadres d'approbation des médicaments.
- L'Agence canadienne d'inspection des aliments sur la salubrité des aliments dans le contexte du cannabis, des produits de santé animale et des aliments pour animaux.

Portée des travaux

En plus de l'examen de la documentation scientifique disponible sur la consommation de cannabis chez les animaux, recueillie et résumée par un consultant externe, les membres du sous-comité ont également examiné et soumis de la documentation scientifique sur l'innocuité et l'efficacité du CBD chez les animaux. Selon les données probantes, la portée des travaux du sous-comité a été réduite pour se concentrer sur le CBD, comme l'avait fait le comité plénier pour ses travaux sur les humains. Plus précisément, le sous-comité a examiné les préparations de CBD sous forme posologique d'huile aux fins d'administration par voie orale, pour lesquelles il existe des données les plus probantes^{xi}.

À l'instar du comité plénier, le sous-comité a créé sa propre définition du CBD pour appuyer les délibérations et tirer des conclusions sur les données probantes de façon uniforme, et a défini le CBD lorsqu'il représente jusqu'à 98 % ou plus de la teneur totale en cannabinoïdes et que la teneur en THC est inférieure à 0,3 % de la teneur totale en cannabinoïdes. Selon la définition des produits contenue dans les études disponibles pour les animaux, la limite de THC inférieure à 0,3 % a été déterminée comme étant conforme à la définition du chanvre industriel utilisé en vertu de la *Loi sur le cannabis*. Cette limite établit une distinction entre les plants de cannabis destinés à l'utilisation agricole de ceux destinés à la consommation humaine.

Innocuité

Que savons-nous de l'innocuité de l'utilisation du CBD chez les animaux ?

Le sous-comité a examiné les données sur l'innocuité des produits de santé contenant du CBD par espèce animale (notant que peu d'animaux ont fait l'objet de recherches sur le

cannabis). Il a été convenu à l’unanimité qu’il n’y avait pas suffisamment de données probantes pour envisager l’utilisation sans ordonnance de CBD chez les chevaux. Les membres ont également discuté des préoccupations relatives à l’utilisation de CBD dans les produits d’animaux destinés à l’alimentation, car on connaît si peu de choses sur l’incidence des résidus sur la chaîne alimentaire humaine. Il n’existe pas de lignes directrices, par exemple, sur les limites maximales de résidus acceptables (LMR)^{##} pour le CBD et d’autres phytocannabinoïdes chez les animaux, qui peuvent se retrouver dans la chaîne alimentaire ou être exportés à l’étranger. En raison de ce facteur, l’utilisation du CBD ou du cannabis dans les produits d’animaux destinés à l’alimentation n’a pas été prise en considération dans le cadre des travaux du sous-comité. En cas d’administration accidentelle de produits du cannabis aux animaux destinés à la chaîne alimentaire, le sous-comité suggère la nécessité d’établir des LMR. Cela permettrait également de clarifier le développement potentiel de ces produits destinés aux animaux destinés à l’alimentation.

Les membres ont convenu que, même s’il existe des données probantes^{xii} concernant l’innocuité de l’utilisation du CBD chez les chats, les données probantes disponibles sont insuffisantes pour tirer des conclusions fiables ou formuler des recommandations précises.

Les membres ont convenu qu’un plus grand nombre d’études ont été menées sur les chiens que sur d’autres animaux de compagnie. Selon les renseignements disponibles, les membres ont convenu que le CBD est considéré comme sans danger pour les chiens lorsqu’il est administré à des doses très faibles entre 0,2 et 2 mg/kg, par voie orale, deux fois par jour.

Recommandation G

Parmi les données probantes disponibles pour l’utilisation du CBD chez les animaux de compagnie, les membres du sous-comité ont convenu qu’il y avait suffisamment de données probantes sur l’utilisation du CBD uniquement chez les chiens. Plus précisément, lorsqu’il est administré à des doses très faibles entre 0,2-2 mg/kg par voie orale deux fois par jour.

^{##} La limite de résidu est la longueur de temps requis pour que les animaux destinés à l’alimentation éliminent de leur système tout résidu de cannabis à un niveau considéré salubre pour la consommation humaine.

Effacité

Pour quelles indications les chiens pourraient-ils bénéficier de l'utilisation du CBD ?

Les membres du sous-comité ont convenu à l'unanimité que le seul problème de santé pour lequel il existe suffisamment de preuves concernant l'efficacité du CBD est le traitement de la douleur associée à l'arthrose chez les chiens (même si des données probantes indiquent qu'il peut aider à soulager d'autres formes de douleur chronique chez les chiens). Il y a des données probantes prometteuses pour les chiens, que le CBD pourrait favoriser le calme, traiter la nervosité, les éruptions cutanées et limiter l'agression, mais elles n'étaient pas assez solides pour appuyer les recommandations d'utilisation.

Bien que des rapports d'observation non contrôlés provenant de consommateurs et de vétérinaires indiquent que l'administration de CBD aide à contrôler la fréquence des crises chez les chiens, ce type de données autodéclarées comporte des limites (comme la partialité ou la mesure incohérente des données). À part les observations des vétérinaires et des propriétaires, il n'existe aucune donnée scientifique que l'administration de CBD réduit l'anxiété chez les chiens (ou chez les chats), réduit les phobies ou aide au sommeil^{xiii}.

La plupart des renseignements sur l'utilisation du CBD chez les chats proviennent également des observations des vétérinaires et des propriétaires d'animaux. Il existe des données probantes sur l'efficacité du CBD pour les chats, y compris des études sur le traitement de la douleur associée à l'arthrose, de la douleur chronique, de l'anxiété légère, de l'inflammation des voies urinaires, de l'inflammation gastro-intestinale et la gingivo-stomatite chronique (une infection de la bouche et des gencives). Toutefois, les membres du sous-comité ont conclu que les données probantes n'étaient pas suffisantes pour formuler une recommandation pour le moment.

Recommandation H

Les membres du sous-comité ont convenu qu'il y avait suffisamment de données probantes concernant l'efficacité du CBD pour le traitement de la douleur associée à l'arthrose chez les chiens, cependant les données n'étaient pas suffisantes pour formuler une recommandation précise sur la posologie.

Caractère adéquat

Le CBD convient-il à une utilisation chez les chiens sans contrôle vétérinaire ?

Les membres du sous-comité ont conclu que le CBD est jugé approprié pour une utilisation possible seulement pour les chiens souffrant de douleur associée à l'arthrose. Toutefois, ils ont convenu que tout produit de CBD destiné à cette fin devrait être accompagné d'un diagnostic d'arthrose confirmé par un vétérinaire.

Ce point est lié à la préoccupation des membres du sous-comité selon laquelle un certain niveau d'interaction avec un vétérinaire devrait demeurer une exigence pour toute utilisation de CBD chez les chiens jusqu'à ce que l'on dispose de données plus complètes sur l'innocuité et l'efficacité, y compris des renseignements sur la posologie appropriée pour des indications précises et des interactions possibles avec d'autres médicaments. La consommation de cannabis ou de cannabinoïdes avec d'autres médicaments devrait toujours nécessiter la consultation d'un vétérinaire au préalable.

Afin de s'assurer que les propriétaires d'animaux de compagnie consultent un vétérinaire, le sous-comité a proposé que les produits de CBD ne soient vendus que dans les cliniques vétérinaires, pour des conditions spécifiques diagnostiquées par un vétérinaire.

Autres conditions d'utilisation du CBD chez les animaux

Le sous-comité a recommandé que les produits soient vendus dans une boîte accompagnée d'un encart donnant les détails de la posologie et d'autres renseignements. L'étiquette doit indiquer que le produit ne doit être utilisé que si un vétérinaire a diagnostiqué l'état de l'animal et que celui-ci a discuté de l'utilisation possible du CBD (y compris ses avantages et ses risques) avec le propriétaire. Les membres ont fait remarquer que les étiquettes devraient indiquer des contre-indications relatives et que tout produit de CBD ne devrait pas être utilisé chez les chiens atteints d'une insuffisance hépatique ou d'une grave maladie cardiaque, ou utilisé chez les chiennes reproductrices, enceintes ou allaitantes, ou immatures.

Recommandation I

- Le sous-comité recommande que tout produit contenant du CBD destiné uniquement aux chiens soit accompagné d'un diagnostic confirmé d'arthrose par un vétérinaire.
- Jusqu'à ce que davantage de renseignements sur l'innocuité et l'efficacité soient disponibles, les propriétaires d'animaux de compagnie devraient consulter un vétérinaire avant d'administrer le CBD à leurs animaux de compagnie.

Partie 3 – Considérations pour le milieu de la recherche et de la médecine

Considérations relatives à la recherche pour l'usage humain

La plupart des connaissances sur l'innocuité et l'efficacité du CBD proviennent d'études axées sur des conditions graves qui nécessiteraient un contrôle de la part du praticien, comme l'épilepsie ou les maladies psychiatriques graves. Les données disponibles sur la façon dont le CBD peut favoriser le sommeil, ou soulager les symptômes associés à la nervosité ou à la douleur légère, ont tendance à être de nature secondaire et n'étaient pas ce que les études ont été conçues pour étudier. Par conséquent, ces résultats sont identifiés comme des observations provenant d'études où une affection sévère est la principale préoccupation. Il est donc difficile d'en tirer des conclusions sur la façon dont les résultats s'appliqueraient à une population adulte en santé.

La plupart des études sur la douleur combinaient le CBD et le THC ou ajoutaient du CBD au traitement aux opioïdes pour traiter les douleurs chroniques graves, ce qui rendait difficile la distinction entre les effets du CBD.

Recommandation J

Le comité recommande que les gouvernements et les organismes de financement appuient davantage la recherche clinique de haute qualité sur l'innocuité et l'efficacité du cannabis, du CBD et d'autres phytocannabinoïdes.

Les études ont également utilisé des produits de CBD de qualité et de type différents, et les dosages testés variaient. Des renseignements supplémentaires sont nécessaires sur les

différentes voies d'administration, comme pour les crèmes et onguents contenant du CBD, qui sont administrés par voie topique, par exemple. Dans de nombreux cas, le produit de cannabis faisant l'objet de l'enquête n'a pas été défini, ce qui a rendu difficile l'obtention de conclusions au sujet de la définition de CBD par le comité et a rendu difficile la comparaison entre les études. Il y a eu peu d'essais randomisés contrôlés par placebo et, parmi les renseignements disponibles, bon nombre des études étaient composées d'un petit nombre de participants. Ce manque de données de qualité cohérentes limite la capacité de tirer des conclusions claires.

De plus, les membres du comité ont également discuté des obstacles qui existent actuellement au Canada pour mener ce type de recherche et ont convenu que la mise en œuvre d'un cadre réglementaire moins complexe et l'accès facilité à des produits de qualité pour mener des études appuieraient le milieu de la recherche.

Comme nous l'avons mentionné tout au long du présent rapport, l'examen et les discussions du comité ont révélé de nombreuses lacunes dans les données de recherche sur le CBD et le cannabis en général. Ces lacunes, qui devraient être prioritaires pour la recherche, comprennent :

- des données sur l'innocuité à long terme, y compris des études sur les personnes qui consomment des produits du cannabis au fil du temps;
- les interactions potentielles entre les produits de santé du cannabis et d'autres médicaments (y compris pour usage chez les animaux);
- les données sur la biodisponibilité et l'innocuité pour les formats de livraison autres que par voie orale;
- les données sur l'innocuité et l'efficacité des personnes présentant des risques uniques et des populations sous-étudiées, y compris les personnes âgées, les personnes ayant des dommages au foie, les populations ethniques, les populations autochtones, les femmes enceintes et allaitantes, les enfants et les jeunes adultes (en particulier entre 18 et 25 ans), les personnes qui s'identifient comme LGBTQ2+ ou bispirituelles, et les personnes atteintes de certaines maladies mentales et psychiatriques;
- les dosages appropriés;
- les études ont porté sur le traitement efficace des problèmes de santé mineurs.

Considérations relatives à la recherche pour l'usage chez les animaux

Le sous-comité sur la santé animale a fait remarquer qu'il fallait disposer de données scientifiques plus poussées sur l'utilisation du CBD chez les animaux de compagnie, comme pour les chiens, les chevaux et les chats. L'absence générale de recherche a fait qu'il y avait peu d'information sur les effets secondaires possibles du CBD ou sur l'usage du cannabis chez ces espèces. La plupart des renseignements disponibles sur l'innocuité et l'efficacité provenaient d'études scientifiques et d'enquêtes auprès des propriétaires et des vétérinaires, où l'effet secondaire le plus souvent signalé était la sédation. Aucun effet secondaire grave n'a été signalé, mais des renseignements scientifiques supplémentaires sont nécessaires.

En ce qui concerne les animaux destinés à l'alimentation, des renseignements supplémentaires sont nécessaires pour appuyer l'établissement de limites maximales de résidus de cannabis chez les animaux destinés à l'alimentation. Ces renseignements permettraient de déterminer les risques pour les humains qui consomment des animaux ayant ingéré du CBD.

Conclusion

Ces recommandations du Comité consultatif scientifique ont été formulées à l'aide d'une méthodologie rigoureuse fondée sur la documentation scientifique et médicale la plus à jour. Tous les efforts possibles ont été déployés pour prévenir tout conflit d'intérêts potentiel et nous sommes satisfaits que nos recommandations ont été formulées sans aucune influence externe induite.

En formulant nos recommandations, nous avons également dû tenir compte de plusieurs facteurs propres au Canada, dont la compétence provinciale et territoriale en matière de vente de produits de santé, l'histoire de longue date de l'usage cannabis à des fins médicales au Canada et la légalisation récente du cannabis à des fins non-médicales accessible à tous les adultes ayant dépassé l'âge de la majorité. Ce dernier facteur a joué un rôle particulièrement important dans nos délibérations, car nous voulions formuler des recommandations qui

favoriseraient l'accès des consommateurs à des produits de CBD sans ordonnance, tout en empêchant les consommateurs de s'automédiquer, ou de traiter leurs animaux de compagnie avec des produits actuellement disponibles sur le marché commercial qui n'ont pas fait l'objet d'examen pour en vérifier l'innocuité, l'efficacité et la qualité.

Nous reconnaissons que, même si ces recommandations ne répondent pas nécessairement aux besoins perçus de tous les intervenants, nous estimons que nos recommandations établissent un équilibre entre la sécurité et l'accessibilité (qui ne s'excluent pas mutuellement). Bien que notre objectif soit d'appuyer l'accès des consommateurs à des produits sécuritaires, nous devons également tenir compte des lacunes dans les connaissances et des risques pour la santé publique. Les recommandations présentées sont fondées sur les données scientifiques disponibles au moment de l'examen par le comité et évolueront au fur et à mesure que les renseignements sur le CBD continuent d'être élaborés. Nous encourageons vivement Santé Canada à examiner régulièrement ces recommandations, car d'autres recherches de haute qualité sont menées sur le cannabis en vue d'établir des indications liées à la santé et que l'on a acquis de l'expérience sur l'utilisation de produits de santé contenant du cannabis au Canada et à l'étranger.

Références

- ⁱ Huntsman R.J., R. Tang-Wai, B. Acton et coll. « Cannabis for the treatment of paediatric epilepsy? An update for Canadian paediatricians », dans *Paediatrics & Child Health*, 2018, vol. 23, n° 6, p. 368-373.
- ⁱⁱ Boggs D.L., J. D. Nguyen, D. Morgenson D, M.A. Taffe et M. Ranganathan. « Clinical and Preclinical Evidence for Functional Interactions of Cannabidiol and Δ^9 -Tetrahydrocannabinol », dans *Neuropsychopharmacology*, janvier 2018, vol. 43, n° 1, p. 142-154. doi: 10.1038/npp.2017.209. ePub 6 septembre 2017. PMID : 28875990; PMID : PMC5719112.
- ⁱⁱⁱ Barry BW. « Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery », dans *Eur J Pharm Sci.*, sept. 2001, vol. 14, n° 2, p.101-114. doi: 10.1016/s0928-0987(01)00167-1. PMID : 11500256.
- ^{iv} Lodzki M., B. Godin, L. Rakou, R. Mechoulam, R. Gallily et E. Touitou. « Cannabidiol-transdermal delivery and anti-inflammatory effect in a murine model », dans *J Control Release*, 12 déc. 2003, vol. 93, n° 3, p. 377-387. doi: 10.1016/j.jconrel.2003.09.001. PMID : 14644587.
- ^v Organisation mondiale de la santé, Expert Committee on Drug Dependence. « World Health Organization Committee critical review of CBD ».
- ^{vi} Babalonis et coll. 2017. « Oral cannabidiol does not produce a signal for abuse liability in frequent marijuana smokers », dans *Elsevier*, vol. 172, p. 9-13.
- ^{vii} Niesink, R. et Margriet van Laar. « Does Cannabidiol Protect Against Adverse Psychological Effects of THC? » *Front Psychiatry*, 2013, vol. 4, p. 130.
- ^{viii} Karimi-Haghighi, S., Y. Razavi, D. Lezzi, A. F. Scheyer, O. Manzoni et A. Haghparast. « Cannabidiol and substance use disorder: Dream or reality », dans *Neuropharmacology*, 1^{er} avril 2022, vol. 207, p. 108948. doi: 10.1016/j.neuropharm.2022.108948. ePub 13 janv. 2022. PMID: 35032495.
- ^{ix} Noori A., A. Miroshnychenko, Y. Shergill et coll. « Opioid-sparing effects of medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a systematic review and metaanalysis of randomised and observational studies », dans *BMJ Open*, 2021, vol. 11, p. 047717. doi:10.1136/bmjopen-2020-047717
- ^x Babson et coll. (2017). « Cannabis, Cannabinoids, and Sleep: a Review of the Literature », dans *Curr Psychiatry Rep.*, n° 4, p. 23.
- ^{xi} Morris et coll. (2021). « Feeding Cannabidiol (CBD)-Containing Treats Did Not Affect Canine Daily Voluntary Activity », dans *Front Vet Sci.*, vol. 8, p. 645667. doi: 10.3389/fvets.2021.645667
- ^{xii} Kulpa J.E., L.J. Paulionis, G.M. Eglit, D.M. Vaughn. « Safety and tolerability of escalating cannabinoid doses in healthy cats », dans *J Feline Med Surg*, 23 déc. 2021, n° 12, p. 1162-1175. doi: 10.1177/1098612X211004215. ePub 2021 Mar 26. PMID: 33769105; PMID: PMC8637357.
- ^{xiii} McDonnell, D.V.M., PhD, dipl. ACVAA, non publié. « Report on the Available Scientific Literature Related to the Use of Cannabis in Animals », présenté à Santé Canada le 30 décembre 2020.

Autres références clés

Comme il est indiqué à la partie 1 du présent rapport, le comité a examiné une compilation de diverses ressources. On trouvera ci-après une liste de quelques-unes des principales références et ressources que les membres du comité ont examinées et pris en compte au moment de l'élaboration de leurs conseils et recommandations. Il s'agit d'une liste non exhaustive de tous les renseignements qui ont appuyé les travaux du comité.

Liste des références clés pour l'utilisation humaine

- Arkell et coll. 2020. « Effects of Cannabidiol and 9-Tetrahydrocannabinol on Driving Performance: A Randomized Clinical Trial », dans *JAMA Research*, vol. 324, n° 21, p. 2177-2186.
- Babalonis et coll. 2017. « Oral cannabidiol does not produce a signal for abuse liability in frequent marijuana smokers », dans *Elsevier*, vol. 172, p. 9-13.
- Babson et coll. 2017. « Cannabis, Cannabinoids, and Sleep: a Review of the Literature », dans *Curr Psychiatry Rep*, n° 4, p. 23.
- Batalla et coll. 2021. « The Impact of Cannabidiol on Human Brain Function: A Systematic Review », dans *Front Pharmacol*, n° 11.
- Bebee et coll. 2021. « The CANBACK trial: a randomised, controlled clinical trial of oral cannabidiol for people presenting to the emergency department with acute low back pain », dans *Med. J. Aust*, vol. 214, n° 8, p. 370-375.
- Bergamaschi et coll. 2011. « Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients », dans *Neuropsychopharmacology*, vol. 36, n° 6, p. 1219-1226.
- Berger et coll. 2020. « Treatment of social anxiety disorder and attenuated psychotic symptoms with cannabidiol », dans *BMJ Case Rep.*, vol. 13, n° 10.
- Bhattacharyya et coll. 2018. « Effects of Cannabidiol on Medial Temporal, Midbrain and Striatal Dysfunction in People at Clinical High Risk of Psychosis: A Randomized Clinical Trial », dans *JAMA Research*, vol. 75, n° 11, p. 1107-1117.
- Boehnke et coll. 2021. « Cannabidiol Use for Fibromyalgia: Prevalence of Use and Perceptions of Effectiveness in a Large Online Survey », dans *J Pain.*, vol. 22, n° 5, p. 556-566.
- Boehnke et coll. 2021. « Cannabidiol Product Dosing and Decision-Making in a National Survey of Individuals with Fibromyalgia », dans *J Pain.*, S1526-5900 (21) 00252-2.
- Boehnke et coll. 2021. « Substituting Cannabidiol for Opioids and Pain Medications Among Individuals With Fibromyalgia: A Large Online Survey », dans *J Pain.*, S1526-5900(21)00220-0.
- Boggs et coll. 2018. « The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo controlled trial » dans *Psychopharmacology (Berl)*, vol. 235, n° 7, p. 1923-1932.
- Capano et coll. 2020. « Evaluation of the effects of CBD hemp extract on opioid use and quality of life indicators in chronic pain patients: a prospective cohort study », dans *Postgrad Med.*, vol. 132, n° 1, p. 56-61.
- Chagas et coll. « Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: An exploratory double-blind trial », dans *J Psychopharm.*, vol. 28, n° 11, p. 1088-1092.
- Chesney et coll. 2020. « Adverse effects of cannabidiol: a systemic review and meta-analysis of randomized clinical trials », dans *Neuropsychopharmacology*, vol. 45, p. 1799-1806.
- Consroe et coll. 1986. « Open label evaluation of cannabidiol in dystonic movement disorders », dans *Int Journ. Neurosci*, vol. 30, n° 4, p. 277-282.

-
- Consroe et coll. 1991. « Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease », dans *Pharmacol Biochem Behav.*, vol. 40, n° 3, p. 701-708.
 - Crippa et coll. 2011. « Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report », *J Psychopharmacol.*, vol. 25, n° 1, p. 121-130.
 - Crippa et coll. 2021. « Efficacy and Safety of Cannabidiol Plus Standard Care vs Standard Care Alone for the Treatment of Emotional Exhaustion and Burnout Among Frontline Health Care Workers During the COVID-19 Pandemic », dans *JAMA Netw Open*, vol. 4, n° 8, p. e2120603.
 - De Almeida et coll. 2021. « Cannabidiol for Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder », dans *MovDisord.*, vol. 36, n° 7, p. 1711-1715.
 - de Faria et coll. 2020. « Effects of acute cannabidiol administration on anxiety and tremors induced by a Simulated Public Speaking Test in patients with Parkinson's disease », dans *J.Psychopharmacol.*
 - Dos Santos et coll. 2020. « Serious adverse effects of cannabidoil (CBD): a review of randomized controlled trials », dans *ISSN Journal.*, vol. 16, n° 6, p. 517-526.
 - Efron et coll. 2020. « A pilot randomised placebo-controlled trial of cannabidiol to reduce severe behavioural problems in children and adolescents with intellectual disability », dans *BJCP.*, vol. 87, p. 436-446.
 - Farkas et coll. 2021. *Cannabis-Related Health Effects: An Updated Overview. Health Technology Assessment Unit*, University of Calgary.
 - Freeman et coll. 2021. « Changes in delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) concentrations in cannabis over time: systemic review and meta-analysis », dans *SSA Addiction*, vol. 116, p. 1000-1010.
 - Geoffrey et coll. 2015. « Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy », dans *Epilepsia*, vol. 56, n° 8, p. 1246-1251.
 - Good et coll. 2019. « Oral medicinal cannabinoids to relieve symptom burden in the palliative care of patients with advanced cancer: a double-blind, placebo controlled, randomised clinical trial of efficacy and safety of cannabidiol (CBD) », dans *BMC Palliat Care*, vol. 18, n° 1, p. 110.
 - Gusho et coll. 2020. « A Brief Review of Its Therapeutic and Pharmacologic Efficacy in the Management of Joint Disease », dans *Cureus*, 2020, vol. 12, n° 3, p. 73-75.
 - Hegazy et coll. 2019. « Cannabidiol (CBD) for Treatment of Neurofibromatosis-related Pain and Concomitant Mood Disorder: A Case Report », dans *Cureus*, vol. 11, n° 12, p. e6312.
 - Hundal et coll. 2017. « The effects of cannabidiol on persecutory ideation and anxiety in a high trait paranoid group », dans *J Psychopharmacol*, vol. 32, n° 3, p. 276-282.
 - Hunter et coll. n.d. *Knee Pain due to Osteoarthritis*, Royal North Shore Hosp. et Inst. of Bone and Joint Res., Pendlebury Res. et Zynerva Pharmaceuticals.
 - Hurd et coll. 2019. « Cannabidiol for the Reduction of Cue-Induced Craving and Anxiety in Drug-Abstinent Individuals With Heroin Use Disorder: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial », dans *AmJ. Psychiatry*, vol. 176, n° 11, p. 911-922.
 - Kopelli et coll. 2020. « The role of cannabidiol oil in schizophrenia treatment: a systemic review and meta-analysis », dans *Elsevier*, vol. 291, p. 1-6.
 - Laczkovics et coll. 2021. « Cannabidiol treatment in an adolescent with multiple substance abuse, social anxiety and depression », dans *Neuropsychiatrie*, vol. 35, n° 1, p. 31-34.
 - Larsen et coll. 2020. « Dosage, Efficacy and Safety of Cannabidiol Administration in Adults: A Systematic Review of Human Trials », dans *Journal of Clinical Medicine Research*, vol. 12, n° 3, p. 129-141.
 - Laux et coll. 2019. « Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: expanded access program results », dans *Elsevier*, vol. 154, p. 13-20.
 - Leweke et coll. 2021. « Cannabidiol and Amisulpride Improve Cognition in Acute Schizophrenia in an Explorative, Double-Blind, Active-Controlled, Randomized Clinical Trial », dans *Front Pharmacol.*, vol. 12.

-
- McGuire et coll. 2018. « Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial », dans *J Psychiatry*, vol. 175, n° 3, p. 225-231.
 - Millar et coll. 2019. « A systematic review of cannabidiol dosing in clinical populations », dans *Br J Clin Pharmacol.*, vol. 85, n° 9, p.1888-1900.
 - Mongeau-Perusse et coll. 2021. « Cannabidiol as a treatment for craving and relapse in individuals with cocaine use disorder: a randomized placebo-controlled trial », dans *SSA Addiction*, vol. 116, p. 2431-2442.
 - Naftali et coll. 2017. « Low-Dose Cannabidiol is Safe but Not Effective in the Treatment for Crohn's Disease, a Randomized Controlled Trial », dans *Dig Dis Sci*, vol. 62, n° 6, p. 1615-1620.
 - Ponton et coll. 2020. « A pediatric patient with autism spectrum disorder and epilepsy using cannabinoid extracts as complementary therapy: a case report », dans *J Med Case Reports*, vol. 14, n° 1, p. 162.
 - Qian et coll. 2019. « Cannabinoid Inhibition of Carboxylesterase », dans *Drug Metabolism and Disposition*, vol. 47, n°5, p. 465-472.
 - Rapin et coll. 2021. « Cannabidiol use and effectiveness: real-world evidence from a Canadian medical cannabis clinic », dans *J.cannabis res.*, vol. 3, n° 1, p. 19.
 - Shannon et coll. 2019. « Cannabidiol in Anxiety and Sleep: A Large Case Series », dans *Perm.j.*, vol. 23, p. 18-41.
 - Skelley et coll. 2019. « Use of cannabidiol in anxiety and anxiety-related disorders », dans *J Am Pharm Assoc.*, vo. 60, n° 1, p. 253-261.
 - Suraev et coll. 2020. « Cannabinoid therapies in the management of sleep disorders: A systematic review of preclinical and clinical studies », dans *Sleep Med Rev*, vol. 53.
 - Taylor et coll. 2018. « A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose, Multiple Dose, and Food Effect Trial of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Highly Purified Cannabidiol in Healthy Subjects », dans *CNS Drugs*, vol. 32, n° 11, p. 1053-1067.
 - Taylor et coll. 2020. « Abrupt withdrawal of cannabidiol: A randomized trial », dans *Elsevier*, vol. 104, p. 1-8.
 - Thomsen et coll. 2014. « In vitro drug metabolism by human carboxylesterase 1: focus on angiotensin-converting enzyme inhibitors », dans *Drug Metabolism Disposition*, vol. 42, p. 126–133.
 - Urits et coll. 2020. « Use of cannabidiol (CBD) for the treatment of chronic pain », dans *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, vol. 34, n° 3, p. 463-477.
 - van Orten-Luiten et coll. 2021. « Effects of Cannabidiol Chewing Gum on Perceived Pain and Well-Being of Irritable Bowel Syndrome Patients: A Placebo-Controlled Crossover Exploratory Intervention Study with Symptom-Driven Dosing », dans *Cannabis Cannabinoid Research*, vol. X, n° X, p. 1–9.
 - Wade et coll. 2003. « A preliminary controlled study to determine whether whole plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms », dans *Clinical rehabilitation*, vol. 17, p. 21-29.
 - Xu et coll. 2020. « The Effectiveness of Topical Cannabidiol Oil in Symptomatic Relief of Peripheral Neuropathy of the Lower Extremities », dans *Curr.Pharm.Biotechnol*, vol. 21, n° 5, p. 390-402.

Liste de références clés pour l'utilisation chez les animaux

- Bartner et coll. (2018). « Pharmacokinetics of cannabidiol administered by 3 delivery methods at 2 different dosages to healthy dogs », dans *Canadian Journal of Veterinary Research*, vol. 82, p. 178-183
- Brioschi et coll. (2020). « Oral Transmucosal Cannabidiol Oil Formulation as Part of a Multimodal Analgesic Regimen: Effects on Pain Relief and Quality of Life Improvement in Dogs Affected by Spontaneous Osteoarthritis », dans *Animals*. doi:10.3390/ani10091505
- Brown (2018). « Center for drug and evaluation research. Application number: 210365Orig1s000 Department of Health & Human Services », dans *Public Health Service, Food and Drug Administration*.
- Brutlag et coll. (2018), « Toxicology of Marijuana, Synthetic Cannabinoids, and Cannabidiol in Dogs and Cats », dans *Vet Clin Small Anim*, vol. 48, p. 1087-1102.

-
- Buranakarn (2020). « Sarcoma Cancer Treatment using Extracted Cannabis Oil in Cats », dans *International Journal of Science and Innovative Technology*, vol. 3, n° 1, p. 35-40.
 - Campora *et coll.* (2012), « Cannabinoid receptor type 1 and 2 expression in the skin of healthy dogs and dogs with atopic dermatitis », dans *Am J Vet Res.*, vol. 73, p. 988-995.
 - Chicoine *et coll.* (2020). « Composition of unapproved cannabinoid products directly marketed to Canadian pet owners », dans *Can Vet J.*, vol. 61, n° 5, p. 477-480. PMID : 32355346; PMCID : PMC7155876
 - Chicoine *et coll.* (2020). « Pharmacokinetic and Safety Evaluation of Various Oral Doses of a Novel 1:20 THC:CBD Cannabis Herbal Extract in Dogs », dans *Frontiers in Veterinary Science*, vol. 7 | Article 583404
 - Cital *et coll.* 2021. « Cannabis Therapy in Veterinary Medicine : A Complete Guide », Springer.
 - Corsetti *et coll.* (2021). « *Cannabis sativa* L. may reduce aggressive behaviour towards humans in shelter dogs », dans *Scientific Reports*, vol. 11, p. 2773.
 - Deabold *et coll.* (2019). « Single-Dose Pharmacokinetics and Preliminary Safety Assessment with Use of CBD-Rich Hemp Nutraceutical in Healthy Dogs and Cats », dans *Animals*, vol. 9, p. 832.
 - « ElleVet Sciences Announces Results of Atopic Dermatitis Study Using Its CBD+CBDA Oil On Dogs », *ElleVet Sciences.*, 2020.
 - Fernández-Trapero *et coll.* (2020). « Pharmacokinetics of Sativex® in Dogs: Towards a Potential Cannabinoid-Based Therapy for Canine Disorders », dans *Biomolecules*, vol. 10, p. 279; doi:10.3390/biom10020279
 - Fischer *et coll.* (2013). « Effects of a topically applied 2% delta-9-tetrahydrocannabinol ophthalmic solution on intraocular pressure and aqueous humor flow rate in clinically normal dogs », dans *American Journal of Veterinary Research*, vol. 74, n° 2, p. 275-280.
 - Freundt-Revilla *et coll.* (2017). « Spatial distribution of cannabinoid receptor type 1 (CB1) in normal canine central and peripheral nervous system », dans *PLOS ONE*, vol. 12, n° 7, p. e0181064.
 - Gamble *et coll.* (2018), « Pharmacokinetics, safety, and clinical efficacy of cannabidiol treatment in osteoarthritic dogs », dans *Frontiers in Veterinary Science*, vol. 5, p.165.
 - Galiazzo *et coll.* (2018). « Localization of cannabinoid receptors CB1, CB2, GPR55, and PPARα in the canine gastrointestinal tract », dans *Histochemistry and Cell Biology*, vol. 150, p. 187-205.
 - Gesell *et coll.* (2013). « Alterations of endocannabinoids in cerebrospinal fluid of dogs with epileptic seizure disorder », dans *BMC Veterinary Research*, vol., p.262.
 - Graham and Li (1973). « Cardiovascular and respiratory effects of cannabis in cat and rat », dans *Br. J. Pharmac.*, vol. 49, p. 1-10
 - Hartsel *et coll.* (2019). « Cannabis in Veterinary Medicine: Cannabinoid Therapies for Animals », dans *Nutraceuticals in Veterinary Medicine*, p. 121-155
 - Jalimnson (2020). « Cannabis Showing Promise For Treating Dermatitis in Dogs », dans *HEMP GAZETTE*.
 - Janczyk *et coll.* (2004). « Two hundred and thirteen cases of marijuana toxicoses in dogs », dans *Vet Hum Toxicol.*, vol. 46, n° 1, p.19-21. doi: 10.1111/j.1476-4431.2012.00818.x
 - Kleinhenz *et coll.* 2022. « Short term feeding of industrial hemp with a high cannabidiolic acid (CBDA) content increases lying behavior and reduces biomarkers of stress and inflammation in Holstein steers », dans *Scientific Reports*, vol. 12, p. 3683.
 - Kogan *et coll.* (2016). « Consumer's Perceptions of Hemp Products for Animals », dans *AHVMA Journal*, vol. 42, printemps, p. 40-48.
 - Kogan *et coll.* (2019). « US Veterinarian's Knowledge, Experience, and Perception Regarding the Use of Cannabidiol for Canine Medical Conditions », dans *Frontiers in Veterinary Science*, vol. 5, p. 338
 - Kogan *et coll.* (2019). « Canadian dog owners' use and perceptions of cannabis products », dans *Can Vet J.* vol. 60, p. 749-755.
 - Kogan *et coll.* (2020). « The Use of Cananbidiol-Rich Hemp Oil Extract to Treat Canine Osteoarthritis-Related Pain: A Pilot Study », dans *AHVMA Journal*, vol. 58, printemps, p. 35-45
 - Kulpa *et coll.* (2021). « Safety and tolerability of escalating cannabinoid doses in healthy cats », *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 1098612X211004215 DOI: 10.1177/1098612X211004215
 - Landa *et coll.* (2016). « The use of cannabinoids in animals and therapeutic implications for veterinary medicine: a review », dans *Veterinari Medicina*, vol. 61, n° 3, p. 111-122. doi: 10.17221/8762-VETMED

-
- McGrath *et coll.* (2018). « A report of adverse effects associated with the administration of cannabidiol in healthy dogs », dans *J Am Holistic Vet Med Assoc*, vol. 52, p. 34-38.
 - McGrath *et coll.* (2019). « Randomized blinded controlled clinical trial to assess the effect of oral cannabidiol administration in addition to conventional antiepileptic treatment on seizure frequency in dogs with intractable idiopathic epilepsy », dans *JAVMA*, vol. 254, n° 11.
 - Mejia *et coll.* (2021). « Evaluation of the Effect of Cannabidiol on Naturally Occurring Osteoarthritis-Associated Pain: A Pilot Study in Dogs », dans *JAAHA*, vol. 57, n°2.
 - Meola *et coll.* (2012). « Evaluation of trends in marijuana toxicosis in dogs living in a state with legalized medical marijuana: 125 dogs (2005-2010) », dans *J Vet Emerg Crit Care*, vol. 22, n° 6, p. 690-696. doi: 10.1111/j.1476-4431.2012.00818.x.
 - Mercati *et coll.* (2011). « Identification of cannabinoid type 1 receptor in dog hair follicles », dans *Acta Histochem*, vol. 114, n° 1, p. 68-71
 - Morris *et coll.* (2020). « The Impact of Feeding Cannabidiol (CBD) Containing Treats on Canine Response to a Noise-Induced Fear Response Test », dans *Frontiers in Veterinary Science*, vol. 7, 569565.
 - Morris *et coll.* (2021). « Feeding Cannabidiol (CBD)-Containing Treats Did Not Affect Canine Daily Voluntary Activity », dans *Front Vet Sci*, vol. 8, 645667. doi: 10.3389/fvets.2021.645667.
 - Pertwee (2001). « Cannabinoid receptors and pain », dans *Progress in Neurobiology*, vol. 63, p. 569–611.
 - Polidoro *et coll.* (2020). « Expression of cannabinoid and cannabinoid-related receptors in the oral mucosa of healthy cats and cats with chronic gingivostomatitis », dans *Journal Feline Medicine and Surgery*.
 - Richardson (2000). « Cannabinoids Modulate Pain by Multiple Mechanisms of Action », dans *The Journal of Pain*, vol. 1, n° 1, p. 2-14.
 - Stanzani *et coll.* (2020). « Localization of cannabinoid and cannabinoid related receptors in the cat gastrointestinal tract », dans *Histochemistry and Cell Biology*, vol. 153, n° 5, p. 339-356. doi: 10.1007/s00418-020-01854-0.
 - Stephens (2019). « Species-specific susceptibility to cannabis induced convulsions », dans *British Journal of Pharmacology*, vol. 176, p. 1506-1523.
 - Thompson *et coll.* (1973). « Comparison of acute oral toxicity of cannabinoids in rats, dogs and monkeys », dans *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 25, n° 3, p. 363-372.
 - Valastro *et coll.* (2017). « Characterization of endocannabinoids and related acylethanolamides in the synovial fluid of dogs with osteoarthritis: a pilot study », dans *BMC Veterinary Research*, vol. 13, n° 309, p. 1-5.
 - Verricoa *et coll.* (2020). « A randomized, double-blind, placebo-controlled study of daily cannabidiol for the treatment of canine osteoarthritis pain », dans *International Association for the Study of Pain*, vol. 161, n° 9, p. 2191-2202
 - Vaughn *et coll.* (2020). « Preliminary Investigation of the Safety of Escalating Cannabinoid Doses in Healthy Dogs », dans *Frontiers in Veterinary Science*, vol. 7, article 51.
 - Vaughn *et coll.* (2021). « Randomized, placebo-controlled, 28-day safety and pharmacokinetics evaluation of repeated oral cannabidiol administration in healthy dogs », dans *Am J Vet Res*, vol. 82, n° 5, p. 405-416. doi: 10.2460/ajvr.82.5.405
 - Verrico *et coll.* (2020). « A randomized, double-blind, placebo-controlled study of daily cannabidiol for the treatment of canine osteoarthritis pain », dans *Pain*, vol. 161, n° 9, p. 2191-2202
 - Wakshlag *et coll.* (2020). « Pharmacokinetics of Cannabidiol, Cananbidiolic Acid, delta-9-Tetrahydrocannabinol, Tetrahydrocannabinolic Acid and Related Metabolites in Canine Serum After Dosing With Three Oral Forms of Hemp Extract », dans *Frontiers in Veterinary Science*, vol. 7 p. 505.
 - Zadik-Weiss *et coll.* (2020). « Feline cognitive dysfunction as a model for Alzheimer's disease in the research of CBD as a potential treatment—a narrative review », dans *Journal of Cannabis Research*, vol. 2, p. 43.