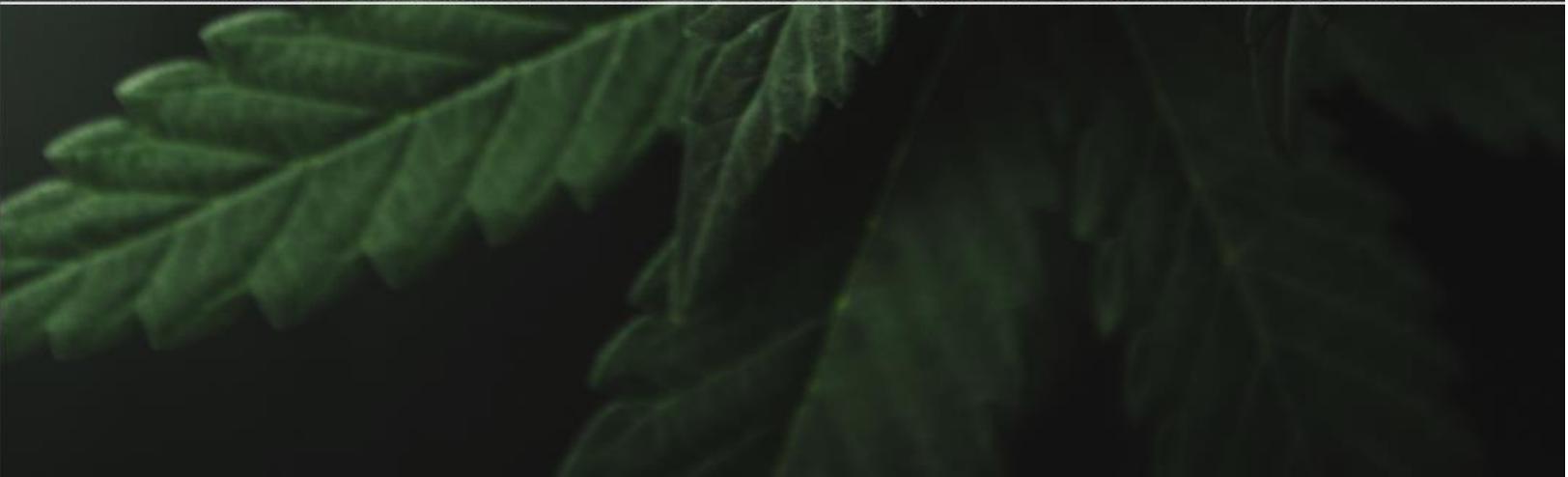




# Guide sur l'autorisation des produits du cannabis en soins primaires

Mars 2021



© 2021 Le Collège des médecins de famille du Canada

Tous droits réservés. Ce contenu peut être reproduit en entier à des fins éducatives, personnelles et non commerciales seulement, avec mention conformément à la citation ci-après. Toute autre utilisation requiert la permission du Collège des médecins de famille du Canada.

**Pour citer ce document :** Collège des médecins de famille du Canada. *Guide sur l'autorisation des produits du cannabis en soins primaires*. Mississauga (ON) : Collège des médecins de famille du Canada ; 2021.

## Remerciements pour l'édition de 2021

### **Auteurs membres du Collège des médecins de famille du Canada (CMFC) :**

- Claudette Chase, MD, CCMF, FCMF
- Sharon Cirone, MD, CCMF (MU) (MT), FCMF
- Tina Hoang, MD, CCMF (SP), FCMF
- Bruce Hollett, MD, CCMF (MT) (SPA) ; chef de division, Médecine de famille, douleur chronique et médecine des toxicomanies, à Eastern Health ; professeur adjoint, Médecine de famille et psychiatrie, à l'Université Memorial de Terre-Neuve
- Irina Kudrina, MD CM, CCMF, M.Sc.
- Lori Montgomery, MD, CCMF, FCMF, CHE ; professeure agrégée de clinique, Cumming School of Medicine, Université de Calgary

### **Auteurs membres du personnel du CMFC :**

- G. Michael Allan, MD, CCMF, FCMF ; directeur, Programmes et soutien à la pratique, CMFC
- Joey Ton, PharmD ; expert en données probantes cliniques, programme sur le Transfert des connaissances et outils, CMFC
- Lily Oeur, responsable, Programmes de soutien à la pratique, CMFC

### **Personnel de soutien du CMFC :**

- Maureen Desmarais, ex-coordonnatrice, SGIM
- Rowena Symss, coordonnatrice de l'engagement, SGIM

### **Rédactrice médicale :**

Patricia Nicholson (production du document final et révision stylistique)

Les nouvelles sections incluent les recommandations 3, 5, 8, 10, 11 et 12 et les annexes. D'importantes modifications ont été apportées aux recommandations 7 (précédemment 8), 13 (précédemment 10) et 14 (précédemment 11).

### **Intérêts concurrents :**

Aucuns

### **Pairs réviseurs :**

Le CMFC tient à souligner les contributions de ses pairs réviseurs. Leurs noms sont indiqués ci-après, avec leur permission.

- Marni Brooks, MSS, MD, CCMF, FCMF
- Stephen J. Darcy, MD, FCMF, SMCA; Université Memorial de Terre-Neuve
- William Ehman, MD, MCMF
- Ted Findlay, DO, CCMF, FCMF; médecin spécialisé en douleur chronique, Calgary Chronic Pain Centre
- Mary-Ann Fitzcharles, MB ChB ; professeure agrégée de médecine, rhumatologue et spécialiste de la douleur, Université McGill
- Tracy Fossum, présidente, Help Alberta's Pain
- Dawnmarie Harriott, coordonnatrice du programme de formation en leadership, Working for Change
- Melissa Holowaty, PhD, MD, CCMF (MT)
- Meldon Kahan, MD, CCMF ; directeur médical, Service de toxicomanie, Hôpital Women's College, Toronto, Ontario
- Suzanne Levitz, MD CM, CCMF ; ex-présidente, Groupe d'intérêt des membres sur la médecine respiratoire, CMFC ; chef du programme de réadaptation pulmonaire, Hôpital Mount Sinai, Montréal, Québec
- Caroline MacCallum, MD, FRCPC (médecine interne) ; enseignante clinique, Département de médecine ; professeure associée, Faculté des sciences pharmaceutiques ; membre associé, Division des soins palliatifs ; Université de la Colombie-Britannique, et directrice médicale, Greenleaf Medical Clinic
- Lionel Marks de Chabris, MD CM, CCMF (MU) (MT), FCMF
- Launette Rieb, MD, MSc, CCMF (MT), FCMF, CCSAM, DABAM; professeure agrégée de clinique, Département de médecine de famille, Université de la Colombie-Britannique
- Pierre-Paul Tellier, MD, CCMF, FCMF ; professeur associé, Médecine de famille, Université McGill ; coprésident, Comité d'action conjoint sur la santé de l'enfant et de l'adolescent
- Michael Verbora, MBA, MD, CCMF

## Remerciements pour l'édition de 2014

L'équipe tient à souligner les recherches effectuées par les D<sup>rs</sup> Meldon Kahan, Anita Srivastava, Sheryl Spithoff et Lisa Bromley qui ont servi à préparer le document d'orientation original. Publié en 2014, *Autorisation de cannabis séché pour le traitement de la douleur chronique ou de l'anxiété : Orientation préliminaire du Collège des médecins de famille du Canada* était le fruit d'une collaboration entre plusieurs personnes.

### Comités de programme IPPC du CMFC (appelés groupes d'intérêt des membres depuis 2019)

Les comités de programme de la Section des médecins de famille avec intérêts particuliers ou pratique ciblée suivants appuient la version finale du manuscrit : médecine de la dépendance, santé de l'enfant et de l'adolescent, douleur chronique, soins de maternité et de périnatalité, santé mentale, soins palliatifs et médecine respiratoire.

### **Principal groupe de rédaction**

Les membres du principal groupe de rédaction ont contribué de façon considérable à la conception ainsi qu'à la recherche et à l'analyse du document, ont rédigé les versions préliminaires et révisé le contenu intellectuel du document et ont approuvé la version finale pour publication.

### **Membres du CMFC :**

- Sharon Cirone, MD, CCMF (MU), FCMF ; présidente, Comité de programme sur la médecine de la dépendance
- Ruth E. Dubin, MD, PhD, FCMF, DAPPM, DCAPM ; présidente, Comité de programme sur la douleur chronique
- Meldon Kahan, MD, CCMF, FCMF ; membre, Comité de programme sur la médecine de la dépendance
- Mark A. Ware, MBBS, MRCP(UK), MSc

### **Personnel du CMFC :**

- Jamie Meuser, MD, CCMF, FCMF ; directeur général, Développement professionnel continu et soutien à la pratique
- Lynn Schellenberg, BA, CPE ; rédactrice/révisseuse (document anglais)

### **Autres collaborateurs**

Les personnes suivantes ont fourni des commentaires sur les versions préliminaires et ont approuvé la version finale du manuscrit.

### **Membres du CMFC :**

- Alan Kaplan, MD, CCMF (MU), FCMF ; président, Comité de programme sur la médecine respiratoire
- Ellen Anderson, MD, MHSc ; présidente, Comité de programme sur la santé mentale
- Lisa Graves, MD, CCMF, FCMF ; présidente, Comité de programme sur les soins de maternité et de périnatalité
- Roxanne MacKnight, MD, CCMF, FCMF ; membre, Comité de programme sur la santé de l'enfant et de l'adolescent
- Lori Montgomery, MD, CCMF ; membre, Comité de programme sur la douleur chronique
- Patricia Mousmanis, MD, CCMF, FCMF ; présidente, Comité de programme sur la santé de l'enfant et de l'adolescent

### **Personnel du CMFC :**

Victor Ng, MSc, MD, CCMF (MU) ; médecin-conseil, Programmes et soutien à la pratique  
Roy Wyman, MD, CCMF, FCMF ; médecin-conseil, Programmes et soutien à la pratique

### **Divulgence de renseignements financiers**

D'Ware a reçu un financement de recherche de Cannimed pour des essais cliniques du cannabis vaporisé pour le traitement de la douleur chronique par l'intermédiaire de l'Institut de recherche du Centre universitaire de santé McGill.

### **Intérêts concurrents**

Aucuns

## Table des matières

<b>Remerciements pour l'édition de 2021</b> .....	<b>I</b>
<b>Remerciements pour l'édition de 2014</b> .....	<b>II</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>
<b>Méthode</b> .....	<b>3</b>
<b>Terminologie</b> .....	<b>4</b>
<b>Comment consulter ce document</b> .....	<b>5</b>
<b>A. Résumé des recommandations</b> .....	<b>6</b>
<b>Principes généraux</b> .....	<b>6</b>
Recommandation 1 .....	6
Recommandation 2 .....	6
Recommandation 3 .....	6
Recommandation 4 .....	6
Recommandation 5 .....	6
Recommandation 6 .....	7
<b>Évaluation, surveillance et arrêt</b> .....	<b>7</b>
Recommandation 7 .....	7
Recommandation 8 .....	7
Recommandation 9 .....	7
Recommandation 10 .....	7
<b>Prévention du mauvais usage et intervention</b> .....	<b>7</b>
Recommandation 11 .....	7
Recommandation 12 .....	8
<b>Stratégies de prévention des méfaits</b> .....	<b>8</b>
Recommandation 13 .....	8
Recommandation 14 .....	8
<b>Communication avec les patients et les consultants</b> .....	<b>8</b>
Recommandation 15 .....	8
<b>Posologie</b> .....	<b>8</b>
Recommandation 16 .....	8
<b>B. Discussion et données à l'appui</b> .....	<b>9</b>
<b>Principes généraux</b> .....	<b>9</b>
Recommandation 1 .....	9
Recommandation 2 .....	9

Recommandation 3 .....	10
Recommandation 4 .....	13
Recommandation 5 .....	13
Recommandation 6 .....	18
<b>Évaluation, surveillance et arrêt .....</b>	<b>20</b>
Recommandation 7 .....	20
Recommandation 8 .....	23
Recommandation 9 .....	25
Recommandation 10 .....	26
<b>Prévention des méfaits et intervention .....</b>	<b>29</b>
Recommandation 11 .....	29
Recommandation 12 .....	34
<b>Stratégies de prévention des méfaits.....</b>	<b>36</b>
Recommandation 13 .....	36
Recommandation 14 .....	40
<b>Communication avec les patients et les consultants .....</b>	<b>42</b>
Recommandation 15 .....	42
<b>Posologie.....</b>	<b>42</b>
Recommandation 16 .....	42
<b>Conclusions.....</b>	<b>47</b>
<b>Annexe 1. Sommaire des données probantes disponibles .....</b>	<b>49</b>
<b>Méthodes .....</b>	<b>49</b>
<b>Résultats.....</b>	<b>49</b>
Résumé des résultats de recherche.....	49
Santé mentale.....	51
Douleur.....	52
Nausées et les vomissements induits par la chimiothérapie.....	55
Spasticité.....	55
Manifestations indésirables .....	56
<b>Annexe 2. Médicaments mis à l'essai pour traiter les troubles d'utilisation du cannabis .....</b>	<b>58</b>
<b>Références.....</b>	<b>59</b>

## Introduction

En vertu de la section Accès au cannabis à des fins médicales (RACFM)<sup>1</sup> du Règlement sur le cannabis, lequel est entré en vigueur en même temps que la *Loi sur le cannabis* le 17 octobre 2018, un médecin peut autoriser l'accès au cannabis à des fins médicales en signant un document médical. Les patients autorisés peuvent acheter leur cannabis auprès d'un producteur autorisé par le gouvernement fédéral, s'inscrire auprès de Santé Canada pour pouvoir produire leur propre cannabis ou désigner quelqu'un qui s'en chargera à leur place<sup>2</sup>. Les médecins ne prescrivent pas de cannabis, car il n'est pas homologué par Santé Canada et ne possède donc pas de numéro d'identification de médicament. Le document médical dont il est question dans le RACFM autorise l'usage du cannabis à des fins médicales et, même si le médecin qui autorise l'accès au cannabis est encouragé à offrir des conseils sur la présentation, la force et la dose, c'est le producteur autorisé qui détermine en fin de compte la présentation dispensée ainsi que sa dose et son titrage.

À l'entrée en vigueur de la *Loi sur le cannabis* de 2018, l'usage récréatif du cannabis a été légalisé (à l'exception des extraits de cannabis et des produits de cannabis comestibles et pour usage topique, qui peuvent être produits et vendus légalement depuis le 17 octobre 2019 ; voir le tableau 1). La différence entre le cannabis récréatif et le cannabis médicinal est que Santé Canada ne réglemente pas la production, la possession et la distribution du cannabis récréatif de la même manière que celui qui est utilisé à des fins médicales. Des données de base et des conseils sur la consommation sécuritaire du cannabis récréatif sont résumés dans un feuillet d'information publié par le gouvernement du Canada<sup>3</sup>.

Les conseils dispensés par les provinces relativement à l'usage du cannabis et la surveillance réglementaire qu'elles exercent varient<sup>4</sup>. En l'absence de surveillance réglementaire et d'homologation, les collèges de médecins provinciaux ont publié des déclarations et des lignes directrices pour se conformer aux règlements fédéraux et provinciaux (voir la liste des organismes de réglementation à la recommandation 6). La *Loi sur le cannabis* a légalisé l'usage du cannabis récréatif et proposé un cadre pour l'usage du cannabis médicinal au Canada. Il demeure toutefois illégal de franchir la frontière canadienne, pour entrer au pays ou en sortir, avec du cannabis, qu'il soit destiné à des fins médicales ou récréatives.

Avant la légalisation du cannabis, très peu d'études avaient été menées sur son usage thérapeutique, son innocuité ou son efficacité. Cela place les médecins de famille dans une situation difficile : on leur demande d'autoriser à leurs patients l'accès à un produit dont l'usage est étayé par peu de données.

Pour remédier à ce problème, le présent document oriente les médecins de famille sur l'autorisation de l'usage de cannabis pour certaines affections médicales particulières. Bien que le précédent Règlement sur l'accès au cannabis à des fins médicales s'en soit tenu à l'usage à des fins médicales sans préciser de diagnostic, l'équipe de rédaction a choisi de se concentrer d'abord sur les domaines cliniques de la douleur chronique et de l'anxiété, car ce sont les affections les plus courantes pour lesquelles les patients demandent l'autorisation à leur médecin de famille d'avoir recours au cannabis. Depuis la publication de la version initiale en 2014, nous avons mis à jour le document, étoffé son contenu et élargi la portée de la discussion au-delà de la douleur chronique et de l'anxiété.

Constitué de centaines de composés différents, le cannabis est la matière végétale brute à partir de laquelle est fabriqué le cannabis médicinal non pharmaceutique, incluant les produits destinés à être fumés ou vapotés ainsi que les produits comestibles et les concentrés. Les deux composés chimiques de la plante de cannabis les plus étudiés sont le tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD).

Les recherches indiquent que le cannabis pourrait être une substance psychotrope puissante, capable de produire des effets indésirables aigus et chroniques plus ou moins graves. Ses effets aigus les plus courants sont la déformation perceptive, le déficit cognitif, l'euphorie et l'anxiété<sup>5</sup>. L'usage chronique de cannabis serait lié à des déficits neuropsychologiques persistants, même après une période d'abstinence<sup>6,7</sup>. La fréquence et l'intensité de ces déficits varient en fonction de la proportion des ingrédients psychoactifs et d'autres facteurs, dont l'étendue de la consommation, l'âge au début de la consommation et la durée de l'abstinence<sup>8</sup>.

Les effets thérapeutiques et indésirables à moyen et long terme de la consommation de cannabis médicinal ou récréatif n'ont pas été suffisamment étudiés. On sait que les produits contenant du THC ont un potentiel d'abus et de dépendance (responsabilité). Il est recommandé aux médecins de famille de se demander si les avantages thérapeutiques escomptés l'emportent sur les préjudices éventuels pour la santé avant d'autoriser un patient à commencer ou à continuer d'utiliser le cannabis. Comme pour toute autre approche thérapeutique, l'usage continu de cannabis est justifié seulement si le médecin qui l'autorise a la conviction qu'il y a eu atténuation des symptômes du patient (p. ex., le niveau de douleur), de son niveau fonctionnel et/ou de sa qualité de vie, que le risque de trouble lié à l'usage du cannabis a été réévalué et que les avantages dépassent les préjudices potentiels.

**Tableau 1. Historique de la légalisation du cannabis à des fins médicales au Canada**<sup>9,10,11,12</sup>

Date	Progrès
<b>1999</b>	L'accès légal à la marijuana séchée à des fins médicales est accordé pour la première fois au Canada en 1999 en vertu d'exemptions prévues à l'article 56 de la <i>Loi réglementant certaines drogues et autres substances</i> (LRCDS).
<b>2000</b>	Dans l'affaire R. c. Parker, la Cour d'appel de l'Ontario juge qu'il est inconstitutionnel d'interdire la possession de marijuana à des fins médicales.
<b>2001</b>	En vertu du Règlement sur l'accès à la marijuana médicale de 2001, les patients autorisés par un praticien de la santé à avoir accès à de la marijuana à des fins médicales peuvent légalement s'en procurer par les moyens suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Faire pousser leur propre provision de marijuana</li> <li>• Désigner quelqu'un qui s'en chargera à leur place</li> <li>• Acheter leur marijuana à un fournisseur autorisé par Santé Canada</li> </ul>
<b>2013</b>	Le Règlement sur l'accès à la marijuana à des fins médicales (RAMFM) met en œuvre un système de demande de licence qui permet aux producteurs commerciaux de produire et de distribuer de

	la marijuana à des fins médicales. Avec une autorisation médicale d'un fournisseur de soins, une personne peut obtenir de la marijuana séchée de qualité contrôlée auprès d'un producteur autorisé.
<b>2015</b>	La décision de la Cour suprême du Canada dans l'affaire R. c. Smith élargit la gamme de types de produits à base de cannabis accessibles aux usagers autorisés à consommer du cannabis à des fins médicales. Dans l'affaire R. c. Smith, la Cour juge que le fait de restreindre l'accès légal uniquement à la marijuana séchée est inconstitutionnel. Les producteurs autorisés obtiennent la permission de produire et de vendre d'autres formes de cannabis, comme l'huile de cannabis, et les usagers autorisés peuvent légalement posséder et utiliser ces produits.
<b>2016</b>	Dans sa décision concernant l'affaire Allard c. Canada, la Cour fédérale du Canada statue que le fait d'obliger les personnes autorisées à consommer de la marijuana à des fins médicales à se la procurer uniquement auprès de producteurs autorisés viole leurs droits garantis par la Charte canadienne des droits et libertés. La Cour conclut que les consommateurs autorisés n'ont pas un « accès raisonnable » à la marijuana à des fins médicales.
<b>24 août 2016</b>	Le Règlement sur l'accès au cannabis à des fins médicales (RACFM), qui remplace le RAMFM, offre aux consommateurs autorisés d'autres options que les fournisseurs autorisés pour acquérir légalement de la marijuana à des fins médicales. En vertu du RACFM, les personnes peuvent s'inscrire afin de produire du cannabis pour leurs propres besoins médicaux ou désigner une personne qui se chargera de le produire pour elles.
<b>21 juin 2018</b>	La <i>Loi sur le cannabis</i> est adoptée, modifiant la LRCDS et le Code criminel ainsi que d'autres lois.
<b>17 octobre 2018</b>	La <i>Loi sur le cannabis</i> entre en vigueur, remplaçant le RACFM.
<b>17 octobre 2019</b>	Les modifications au Règlement sur le cannabis permettent la vente légale des extraits de cannabis et des produits de cannabis comestibles et pour usage topique, conformément aux exigences de la <i>Loi sur le cannabis</i> .

## Méthode

Le document original publié en 2014 a été rédigé par les membres des groupes d'intérêt sur la médecine des toxicomanies et la douleur chronique de la Section des groupes d'intérêt des membres (SGIM) du Collège des médecins de famille du Canada (CMFC), en collaboration avec d'autres personnes et les groupes d'intérêt des membres suivants : santé de l'enfant et de l'adolescent, soins de maternité et de périnatalité, santé mentale, soins palliatifs et médecine respiratoire. La SGIM est composée de membres ayant des intérêts particuliers et souvent une expertise de pointe dans des domaines cliniques précis, qui revêtent de l'importance pour la pratique de la médecine familiale. La mise à jour du document en 2020 a été réalisée avec l'aide de membres des groupes d'intérêts sur la

médecine des toxicomanies et la douleur chronique, d'autres médecins de famille et des membres du personnel du CMFC.

L'équipe de rédaction a mis à jour le document en fonction d'une recherche documentaire et d'une revue des données probantes sur des sujets précis liés à l'efficacité, à l'innocuité et aux effets indésirables du cannabis. L'équipe de rédaction reconnaît les travaux de Kahan et coll.<sup>13</sup> et d'Allan et coll. (les *Lignes directrices simplifiées*<sup>14</sup> et la revue systématique connexe<sup>15</sup>), qui ont été adaptés dans la rédaction du présent document. Le matériel y figure avec la permission de l'éditeur, *Le Médecin de famille canadien*.

Pour le document publié en 2014, les membres des comités de programme participants ont collaboré à la rédaction d'une série d'ébauches, lesquelles ont fait l'objet d'une révision par une équipe éditoriale, suivie d'examen approfondis par des pairs. Un sous-groupe de l'équipe éditoriale a rédigé le document final au nom des participants. La version finale du document a été soumise au groupe aux fins de consensus avant sa publication.

Pour la version mise à jour en 2020, nous avons demandé à chaque participant d'indiquer séparément les chapitres nécessitant une mise à jour substantielle. Les chapitres indiqués par au moins 50 pour cent des membres ont été mis à jour. Nous avons ensuite demandé aux participants, toujours séparément, de suggérer des domaines ou sujets additionnels qui pourraient faire l'objet de nouveaux chapitres. Après avoir groupé les résultats, nous avons ensuite demandé aux participants de classer les sujets par ordre de priorité aux fins de leur inclusion. Les sept sujets les mieux classés ont été sélectionnés, et un auteur principal et un coauteur ont été affectés au travail de rédaction sur chaque nouveau sujet. Le présent guide vise à soutenir les médecins de famille qui peuvent être appelés à autoriser l'usage de cannabis médicinal. Il ne constitue pas une ligne directrice de pratique clinique et aucune méthode formelle, comme le cadre GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), n'a été suivie pour son élaboration. Le comité représente un vaste échantillon de médecins de famille sans conflit d'intérêts d'ordre financier.

Les recommandations sont cotées généralement ainsi : niveau I (basées sur des essais ou des méta-analyses contrôlés et bien conçus), niveau II (études d'observation bien conçues) ou niveau III (opinion d'experts ; aux fins du présent document, consensus parmi les membres du comité de rédaction).

## Terminologie

**Marijuana médicinale :** Ce terme est populaire, mais flou. Il désigne d'une manière générale le cannabis délivré, ou obtenu autrement, et consommé sous supervision ou par soi-même à des fins médicales. Dans un contexte scientifique, le terme cannabis est préférable.

**Cannabis :** Nous utilisons ce terme pour parler de la substance dont il est question dans le présent document. À des fins médicales, c'est le produit qu'un patient pourrait acheter d'un producteur autorisé s'il ou elle est en possession d'un document l'autorisant à l'obtenir.

**Cannabinoïdes pharmaceutiques :** Ce terme désigne les médicaments d'ordonnance nabilone (capsules, mélange racémique d'isomères de THC) et nabiximols (vaporisateur

buccal, extrait végétal, 27 mg/mL de THC, 25 mg/mL de CBD, autres cannabinoïdes, flavonoïdes et terpènes). Le dronabinol (capsules, (-)-trans- $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol seulement) a déjà été disponible, mais a été retiré du marché canadien par le fabricant.

**Cannabinoïdes** : Terme générique qui englobe le cannabis et les cannabinoïdes pharmaceutiques.

**Document médical** : Santé Canada utilise ce terme pour décrire le formulaire tenant lieu d'ordonnance que le médecin remplit et signe afin d'autoriser l'accès des patients au cannabis auprès de producteurs autorisés. Santé Canada fournit un exemplaire de document médical sur son site Web<sup>16</sup>.

## Comment consulter ce document

Ce document se divise en deux parties. La première, « A. Résumé des recommandations », trace les grandes lignes des recommandations, décrivant sous forme abrégée le contexte toujours en développement dans lequel se trouvent les médecins de famille en ce qui a trait au cannabis médicinal :

- La réglementation fédérale déléguant au médecin la responsabilité de donner accès à cette substance réglementée
- Les données probantes, limitées à ce jour, sur les effets et l'efficacité du cannabis utilisé en clinique
- Le degré auquel les données probantes découlant des études sur les cannabinoïdes pharmaceutiques peuvent être appliquées au cannabis
- Les exigences des ordres des médecins provinciaux auxquelles les médecins doivent se soumettre lorsqu'ils signent un document médical sur le cannabis
- Les enjeux et questions qui surviennent lors des conversations parfois difficiles entre les médecins et les patients au sujet du cannabis

La deuxième partie, « B. Discussion et données à l'appui », discute plus en détail de ces sujets. Elle décrit :

- Ce que nous savons jusqu'ici sur les bienfaits et les méfaits potentiels du cannabis sur diverses populations et pour le traitement de différentes affections
- La réglementation et les suggestions de meilleures pratiques pour autoriser l'accès d'un patient au cannabis et la continuité de cet accès

La section B décrit également les ressources pratiques à utiliser en pratique clinique, dont :

- Les messages pour les patients
- Les outils pour dépister le mauvais usage et les patients à risque de dépendance
- Un modèle d'entente de participation à un traitement
- L'information sur les souches disponibles auprès des producteurs autorisés
- Les calculs pour la posologie

Dans les sections A et B, les recommandations sont groupées sous les catégories suivantes :

- Principes généraux (recommandations 1 à 6)
- Évaluation, surveillance et arrêt (recommandations 7 à 10)
- Prévention du mauvais usage et intervention (recommandations 11 et 12)
- Stratégies de prévention des méfaits (recommandations 13 et 14)
- Communication avec les patients et les consultants (recommandation 15)
- Posologie (recommandation 16)

## A. Résumé des recommandations

### Principes généraux

#### Recommandation 1

Peu de données probantes issues de la recherche étayent l'autorisation du cannabis pour le traitement des affections douloureuses couramment traitées en soins primaires, comme la fibromyalgie ou la lombalgie (niveau III).

Nous conseillons d'envisager l'autorisation du cannabis pour le traitement de la douleur neuropathique chronique ou de la douleur cancéreuse en soins palliatifs réfractaire au traitement standard (niveau I).

Les autres affections pouvant potentiellement justifier une autorisation incluent les suivantes :

- Spasticité (causée par la sclérose en plaques ou une lésion de la moelle épinière), après une réponse insuffisante aux traitements usuels et, préférablement, un essai de nabiximols ou d'autres cannabinoïdes pharmaceutiques (niveau I)
- Nausées/vomissements induits par la chimiothérapie, après une réponse insuffisante aux traitements usuels et un essai du cannabinoïde pharmaceutique nabilone (niveau I)

#### Recommandation 2

Avant d'autoriser le cannabis à des fins thérapeutiques, nous recommandons au clinicien d'envisager les deux étapes suivantes :

- Un essai adéquat d'autres traitements pharmacologiques et non pharmacologiques
- Le cas échéant, un essai adéquat de cannabinoïdes pharmaceutiques (niveau I)

#### Recommandation 3

Lorsque l'accès à des produits de cannabis contenant du THC est autorisé pour des indications médicales appropriées, nous estimons que le produit devrait également contenir du CBD (niveau II).

#### Recommandation 4

D'ici à ce que d'autres recherches fassent la lumière sur son efficacité et les préjudices associés à son utilisation pour le traitement de l'anxiété, de l'état de stress post-traumatique (ÉSPT) ou de l'insomnie, nous estimons que le cannabis n'est pas un traitement approprié pour ces affections (niveau II).

#### Recommandation 5

Nous recommandons aux médecins d'être particulièrement prudents lorsqu'ils autorisent le cannabis médicinal et donnent des conseils sur son usage approprié à certaines populations particulières (en général, niveau III) :

- Personnes âgées
- Adolescents et jeunes patients
- Patientes enceintes
- Patients ayant des problèmes de santé mentale ou un trouble lié à l'usage de substances

- Patients qui présentent des pathologies concomitantes ou des facteurs de risque, comme des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires
- Patients fumeurs
- Patients qui consomment beaucoup d'alcool ou prennent de fortes doses d'opioïdes (prescrits ou non), de benzodiazépines ou d'autres sédatifs prescrits ou en vente libre

### **Recommandation 6**

Nous recommandons que les médecins respectent les règlements de l'ordre des médecins de leur province ou de leur territoire lorsqu'ils autorisent l'accès au cannabis (niveau III), y compris les exigences en matière de documentation, de consentement, d'évaluation et de surveillance.

## **Évaluation, surveillance et arrêt**

### **Recommandation 7**

Avant d'autoriser l'accès au cannabis médicinal à leurs patients, nous recommandons aux médecins de procéder à un examen physique et à une anamnèse complète, y compris une anamnèse détaillée de leur santé mentale, de leur consommation de substances et, le cas échéant, de leur douleur (niveau III).

### **Recommandation 8**

Nous suggérons d'utiliser les critères du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (DSM-5)<sup>17</sup> pour dépister le trouble lié à l'usage du cannabis avant d'entreprendre un traitement et, au besoin, en cours de traitement (niveau III).

### **Recommandation 9**

Nous recommandons aux médecins de surveiller régulièrement la réponse du patient au traitement par le cannabis (niveau III). Nous recommandons également de retirer l'autorisation s'il n'est pas évident que le traitement est efficace ou si les méfaits l'emportent sur les bienfaits (niveau III).

### **Recommandation 10**

Nous suggérons aux médecins de consigner aux dossiers des patients leur utilisation de produits contenant des cannabinoïdes (qu'il s'agisse de produits comestibles, de produits pour usage topique ou d'huiles/d'extraits) ainsi que leurs doses (si elles sont connues). Il est conseillé d'user de prudence quand ils autorisent l'accès à ces produits, car on en sait peu sur leurs effets individuels; des doses plus faibles sont recommandées, du moins au début. Si possible, nous recommandons d'éduquer les patients sur les effets secondaires potentiels de ces produits et de les informer que les données sur leur utilisation demeurent insuffisantes (niveau III).

## **Prévention du mauvais usage et intervention**

### **Recommandation 11**

Nous recommandons aux médecins d'évaluer et de surveiller tous les patients qui suivent un traitement par le cannabis afin de cerner de toute consommation problématique potentielle et les toxicités émergentes. Ils peuvent employer à cette fin des approches de prévention et de réduction des méfaits et, lorsque c'est justifié, essayer de réduire progressivement les doses selon un processus adapté au patient (niveau III).

### **Recommandation 12**

Nous recommandons aux médecins de dépister le syndrome de sevrage du cannabis et, le cas échéant, de l'évaluer et de le traiter (niveau III).

## **Stratégies de prévention des méfaits**

### **Recommandation 13**

Nous recommandons de donner aux patients qui consomment du cannabis les conseils et les renseignements suivants (niveau III) :

- Attendre au moins six heures avant de prendre le volant après l'inhalation
- Attendre au moins huit heures avant de prendre le volant après l'ingestion orale
- S'ils consomment quotidiennement, leur taux sérique de THC peut dépasser les limites légales permises, même s'ils n'ont pas l'impression que leurs facultés sont affaiblies
- Combiner le cannabis et l'alcool augmente considérablement les risques et doit être évité
- Les recommandations qui précèdent s'appliquent à la conduite normale d'un véhicule avec un permis de classe 5 ; les limites et le temps avant de prendre le volant peuvent augmenter pour d'autres classes de permis de conduire ou pour d'autres activités critiques sur le plan de la sécurité

### **Recommandation 14**

Nous suggérons aux médecins d'avoir recours à des stratégies de réduction des méfaits lorsqu'ils autorisent le traitement par le cannabis pour des patients. Il est conseillé de discuter de ces stratégies avec les patients (niveau III).

## **Communication avec les patients et les consultants**

### **Recommandation 15**

Le médecin qui autorise le cannabis pour une indication clinique en particulier doit être la principale personne responsable des soins concernant cette affection et du suivi régulier du patient (niveau III).

## **Posologie**

### **Recommandation 16**

Étant donné la faiblesse des données étayant un bienfait, les risques connus de l'usage de cannabis ainsi que la possibilité de risques inconnus, nous conseillons aux médecins qui autorisent l'accès au cannabis de « commencer lentement et d'y aller doucement » (niveau III).

## B. Discussion et données à l'appui

### Principes généraux

#### Recommandation 1

Peu de données probantes issues de la recherche étayent l'autorisation du cannabis pour le traitement des affections douloureuses couramment traitées en soins primaires, comme la fibromyalgie ou la lombalgie (niveau III).

Nous conseillons d'envisager l'autorisation du cannabis pour le traitement de la douleur neuropathique chronique ou de la douleur cancéreuse en soins palliatifs réfractaire au traitement standard (niveau I).

Les autres affections pouvant potentiellement justifier une autorisation incluent les suivantes :

- Spasticité (causée par la sclérose en plaques ou une lésion de la moelle épinière), après une réponse insuffisante aux traitements usuels et, préférablement, un essai de nabiximols ou d'autres cannabinoïdes pharmaceutiques (niveau I)
- Nausées/vomissements induits par la chimiothérapie, après une réponse insuffisante aux traitements usuels et un essai du cannabinoïde pharmaceutique nabilone (niveau I)

À ce jour, cinq essais contrôlés se sont penchés sur le cannabis comme traitement de la douleur neuropathique chronique<sup>18,19,20,21,22</sup>. Ces essais, dont la durée était d'un à 15 jours, étaient de petite envergure et incluaient des patients ayant déjà fumé du cannabis. Le statut fonctionnel, la qualité de vie et d'autres paramètres d'évaluation importants n'ont pas été mesurés. Les bienfaits thérapeutiques et les effets indésirables n'ont jamais fait l'objet d'une comparaison directe avec les autres traitements classiques pour ces indications ni avec les préparations de cannabinoïdes pharmaceutiques.

Il existe très peu de recherches sur l'utilisation de cannabis pour la plupart des affections médicales. (Voir l'Annexe 1. Sommaire des données probantes disponibles). Aucun essai contrôlé portant sur le cannabis dans le traitement de l'arthrose n'a été mené, et la Société canadienne de rhumatologie ne sanctionne pas le recours au cannabis dans le traitement de la fibromyalgie ou de l'arthrose<sup>23</sup>. Des données étayent les bienfaits des cannabinoïdes pharmaceutiques pour des affections comme les nausées et les vomissements induits par la chimiothérapie, mais ces données sont souvent plus faibles que celles qui étayent les traitements oraux de premier recours<sup>14,15,24,25</sup>. On conseille aux médecins de famille de recommander d'autres traitements dont l'innocuité et l'efficacité pour ces affections sont mieux étayées.

#### Recommandation 2

Avant d'autoriser le cannabis à des fins thérapeutiques, nous recommandons au clinicien d'envisager les deux étapes suivantes :

- Un essai adéquat d'autres traitements pharmacologiques et non pharmacologiques
- Le cas échéant, un essai adéquat de cannabinoïdes pharmaceutiques (niveau I)

Il existe de nombreux traitements pharmacologiques ou non pharmacologiques dont l'efficacité a été démontrée dans le traitement de la douleur neuropathique, et il faut faire

l'essai de ces traitements établis avant de passer aux cannabinoïdes. Il en va de même pour d'autres indications potentielles, comme la douleur cancéreuse en soins palliatifs, les nausées et les vomissements induits par la chimiothérapie et la spasticité causée par la sclérose en plaques ou une lésion de la moelle épinière. L'efficacité des cannabinoïdes pharmaceutiques par voie orale et buccale est étayée par beaucoup plus de données que ne l'est le cannabis dans le traitement de la douleur neuropathique<sup>26,27,28,29,30,31</sup>, quoique, mis à part le nabiximols (indiqué pour la douleur neuropathique associée à la sclérose en plaques ou au cancer), il s'agit d'une utilisation non approuvée de ces médicaments.

En attendant des recherches plus poussées, le cannabis est assujéti aux mêmes contre-indications et précautions que les cannabinoïdes pharmaceutiques.

### **Recommandation 3**

**Lorsque l'accès à des produits de cannabis contenant du THC est autorisé pour des indications médicales appropriées, nous estimons que le produit devrait également contenir du CBD (niveau II).**

Les produits naturels du cannabis peuvent contenir plus de 500 composés chimiques, mais les deux principales substances actives sont le THC et le CBD. Le THC est souvent considéré comme l'élément psychoactif le plus puissant, tandis que le CBD atténue les effets psychologiques du THC. Il est difficile de déterminer quel élément ou quelle combinaison d'éléments permet une prise en charge active pour chaque affection médicale, mais c'est la question clé pour les cliniciens.

#### **Contexte**

La majorité des travaux explorant les divers effets des composants du cannabis portent sur des sujets en bonne santé. Parmi les travaux initiaux sur le THC et le CBD, une étude a été menée auprès de 40 sujets en bonne santé qui ont fait l'objet de huit interventions différentes : placebo, 30 mg de THC, 15/30/60 mg de CBD et des combinaisons de 30 mg de THC avec 15/30/60 mg de CBD<sup>32</sup>. Administré seul, le THC causait de puissants effets psychologiques, effets que le CBD administré seul ne causait pas. L'ajout de CBD au THC atténuait les effets psychologiques<sup>32</sup>. Des études subséquentes ont démontré que le THC peut causer de l'anxiété et/ou des symptômes psychotiques, alors que le CBD est moins susceptible de produire de tels effets<sup>33</sup>. D'autres études ont démontré que le CBD atténue les symptômes psychotiques induits par le THC<sup>34,35</sup>. Une revue systématique de 29 études est venue confirmer les effets protecteurs du CBD contre les effets psychotiques qui peuvent être observés avec le THC et le cannabis<sup>36</sup>. Il convient de préciser que ce ne sont pas toutes les études qui concluent que le CBD atténue les effets psychotiques ou anxiolytiques du THC, mais on suppose que cela pourrait être attribuable au fait que les consommateurs réguliers ont une réponse affaiblie au CBD<sup>37</sup>.

Dans l'ensemble, les directives pour l'usage du cannabis à moindre risque recommandent généralement d'opter pour des produits qui contiennent une proportion plus élevée de CBD par rapport au THC si le cannabis doit être utilisé<sup>38,39</sup>. À noter que cette recherche a en grande partie été menée auprès de sujets en bonne santé. Les patients plus âgés ne font généralement pas l'objet d'études. En outre, les effets potentiellement toxiques de niveaux élevés de CBD n'ont pas encore été étudiés de manière adéquate. Pour le cannabis inhalé, le pourcentage de THC des doses initiales doit être au maximum de 9 pour cent (avec dosage approprié de CBD) pour des doses de 0,4 à 0,7 g par jour. Si le pourcentage de THC augmente, la posologie doit être réduite en conséquence.

Lorsque le cannabis est envisagé à des fins médicales, il faut faire des recherches pour évaluer son utilisation comme traitement de l'affection pour déterminer quels composants ou quelles proportions de ses composants donnent les meilleurs résultats cliniques afin de parvenir à un équilibre entre les bienfaits et les événements indésirables.

### Données attestant des effets médicaux des divers composants cannabinoïdes

Les caractéristiques et les principales conclusions de cinq essais contrôlés randomisés (ECR) qui ont comparé le recours au THC, au CBD ou à une combinaison de THC et de CBD pour le traitement d'affections médicales ou de symptômes particuliers sont résumées au tableau 2. Même si chaque ECR comportait un volet placebo, le tableau 2 présente seulement les comparaisons entre les composants du cannabis. Dans l'étude sur les patients souffrant de fibromyalgie<sup>40</sup>, le nombre de participants déclarant une réduction d'au moins 30 pour cent de la douleur était élevé (entre 40 et 90 pour cent) dans tous les groupes, mais il convient de préciser que la durée de l'essai n'était que de trois heures et que les essais plus courts montrent généralement de meilleures réactions sur le plan de la douleur<sup>15</sup>. De plus, alors que 40 pour cent des patients du volet CBD ont déclaré un soulagement de la douleur d'au moins 30 pour cent, ce fut le cas également de 55 pour cent des participants sous placebo<sup>40</sup>. Finalement, les chercheurs ont mesuré la sensation d'euphorie (*high*) ressentie pendant l'essai et ont découvert qu'elle était liée au niveau de THC et corrélée à l'atténuation de la douleur<sup>40</sup>.

**Tableau 2. Essais randomisés contrôlés comparant le THC, le CBD ou le mélange THC/CBD (\* indique une différence importante du point de vue statistique)**

Étude	Nombre de patients	Affection médicale	Interventions	Durée	Conclusion
Strasser 2006 <sup>42</sup>	243	Cancer en phase terminale et perte de poids	THC/CBD, THC	6 sem.	Aucune différence pour l'appétit
Johnson 2010 <sup>43</sup>	177	Douleur cancéreuse réfractaire (dose de ~270 mg de morphine)	THC/CBD, THC	2 sem.	Pourcentage de patients avec réduction de la douleur de $\geq 30\%$ : THC/CBD (38 %) versus THC (21 %)*
Berman 2004 <sup>41</sup>	48	Lésion du plexus brachial	THC/CBD, THC	2 sem.	Aucune différence pour le soulagement de la douleur
Notcutt 2004 <sup>44</sup>	24	Douleur chronique	THC/CBD, THC, CBD	8 sem.	Pourcentage de patients avec soulagement de la douleur : THC/CBD (38 %), THC (33 %), CBD (17 %)

van de Donk 2019 <sup>40</sup>	20	Fibromyalgie	THC/CBD, THC, CBD	3 heures	Pourcentage de patients avec réduction de la douleur de $\geq 30\%$ : THC/CBD (90 %), THC (65 %), CBD (40 %) (Note : placebo 55 %)*
--------------------------------	----	--------------	-------------------	----------	---

En résumé, le seul essai qui portait sur la stimulation de l'appétit n'a pas relevé de différence entre la combinaison THC/CBD et le THC<sup>42</sup>. Deux des quatre études sur la douleur ont démontré que la combinaison CBD/THC est plus efficace que le THC seul ou le CBD seul<sup>40,43</sup>. Quant aux deux études restantes, l'étude sur la douleur chronique n'a relevé aucune différence statistique dans le nombre de patients obtenant un soulagement de la douleur (tel que défini par la réponse à un traitement ouvert par le cannabis [THC/CBD]), mais on a noté que la combinaison THC/CBD avait plus souvent la préférence par rapport au THC, suivi par le CBD<sup>44</sup>. À partir de ces données très limitées, le CBD seul semble être le moins efficace pour le soulagement de la douleur (et peut-être pas supérieur au placebo). Compte tenu de ces résultats, et reconnaissant le caractère ténu des données des ECR, il est probablement préférable d'utiliser un produit combinant le THC et le CBD (et non le CBD seul) pour le traitement de la douleur.

### Effets indésirables de divers composants cannabinoïdes

La plupart des données sur les effets indésirables sont tirées des *Lignes directrices simplifiées en matière de prescription de cannabinoïdes médicaux en soins de première ligne*<sup>14</sup>. Dans l'ensemble, les ECR comparant l'usage du THC et du THC-CBD n'ont pas montré de différences quant aux effets indésirables<sup>14</sup>. Cependant, de la somnolence a été observée chez 83 pour cent des patients qui prenaient du THC, chez 58 pour cent de ceux qui prenaient du THC-CBD et chez 38 pour cent des patients qui prenaient du CBD, une différence statistiquement significative étant observée entre le THC et le CBD (test de Fisher :  $P = 0,003$ )<sup>44</sup>. On a observé des effets de dysphorie/d'euphorie chez environ 50 pour cent des patients prenant du THC ou du THC-CBD et chez 17 pour cent des patients assignés au CBD, une différence statistiquement significative (test de Fisher :  $P = 0,03$ )<sup>44</sup>. Dans l'étude sur les patients souffrant de fibromyalgie, 80 pour cent des patients prenant du THC ou du THC-CBD ont dit avoir éprouvé une sensation d'euphorie versus 40 pour cent des patients prenant du CBD, une différence statistiquement significative (test de Fisher :  $P = 0,02$ )<sup>40</sup>. Même si le CBD est souvent considéré comme plus sûr, il n'est pas sans effets indésirables. Pour consulter les données disponibles sur les cannabinoïdes médicaux, voir l'Annexe 1. Sommaire des données probantes disponibles, qui montre que le CBD est plus susceptible que le placebo de causer les effets indésirables suivants (avec nombre nécessaire pour nuire) : somnolence (6), diminution de l'appétit (7) et diarrhée (12).

### Conclusions

Le CBD peut contribuer à atténuer certains effets psychologiques (comme des symptômes de psychose) constatés avec le THC. Lorsque le THC est nécessaire à la prise en charge de symptômes (comme le contrôle de la douleur), il devrait probablement être combiné au CBD. Les données semblent indiquer que l'ajout de CBD ne fera pas diminuer les bienfaits pour ce qui est de la réduction de la douleur et peut, de fait, améliorer l'effet.

#### **Recommandation 4**

**D’ici à ce que d’autres recherches fassent la lumière sur son efficacité et les préjudices associés à son utilisation pour le traitement de l’anxiété, de l’ÉSPT ou de l’insomnie, nous estimons que le cannabis n’est pas un traitement approprié pour ces affections (niveau II).**

Une revue de la littérature n’a fait ressortir que deux ECR de petite envergure sur l’utilisation de cannabis pour le traitement des troubles anxieux. Ces études sont décrites en détail à l’Annexe 1. Les données d’observation indiquent une corrélation étroite et constante entre la consommation de cannabis et les troubles de l’humeur et de l’anxiété, bien que le rapport de cause à effet n’ait pas été établi<sup>45,46,47,48,49,50,51,52,53,54</sup>. La consommation aiguë de cannabis peut en effet déclencher des crises d’anxiété et de panique<sup>55</sup>, et des études menées sur des animaux et des volontaires humains laissent croire que de fortes doses de cannabis aggravent l’anxiété<sup>56</sup>. La consommation de cannabis aggraverait les déficiences d’ordre psychiatrique chez les patients atteints d’un trouble anxieux<sup>53,57,58</sup>. Cependant, une revue des études observationnelles a déterminé que le cannabis peut avoir des effets anxiolytiques en plus d’effets anxiogènes<sup>59</sup>. La publication suggère également que les produits à faible teneur en THC et à teneur élevée en CBD peuvent avoir des effets anxiolytiques.

D’autres études ont établi un lien entre la teneur du cannabis en THC et l’anxiété, même si cette relation semble bidirectionnelle<sup>57,60,61</sup>. Les médecins devraient tenir compte de la teneur en THC du cannabis disponible et envisager d’autoriser, ou non, une souche moins concentrée pour les patients anxieux<sup>62</sup>. Les consommateurs réguliers de cannabis pourraient ressentir des symptômes précoces de sevrage lorsqu’ils s’abstiennent, y compris une exacerbation de l’anxiété, ce qui rend difficile d’établir la distinction entre sevrage et trouble de l’anxiété ; les symptômes de sevrage peuvent finalement disparaître avec l’abandon du cannabis<sup>63</sup>.

Les données probantes appuyant l’emploi des cannabinoïdes pharmaceutiques dans le traitement de l’anxiété et de l’insomnie sont plus robustes que celles qui appuient l’emploi du cannabis. Des essais de petite envergure ont montré que le nabilone par voie orale améliore le sommeil chez les patients atteints de fibromyalgie ou d’un ÉSPT<sup>24,64</sup>. Deux études de petite envergure (avec 10 et 24 patients) portant sur l’extrait de cannabidiol par voie orale pour les patients atteints d’anxiété sociale constatent des bienfaits mineurs au cours des trois premières heures, mais aucun après trois heures (voir l’Annexe 1. Sommaire des données probantes disponibles)<sup>65</sup>.

#### **Recommandation 5**

**Nous recommandons aux médecins d’être particulièrement prudents lorsqu’ils autorisent le cannabis médicinal et donnent des conseils sur son usage approprié à certaines populations particulières (en général, niveau III) :**

- Personnes âgées
- Adolescents et jeunes patients
- Patientes enceintes
- Patients ayant des problèmes de santé mentale ou un trouble lié à l’usage de substances
- Patients qui présentent des pathologies concomitantes ou des facteurs de risque, comme des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires
- Patients fumeurs

- **Patients qui consomment beaucoup d'alcool ou prennent de fortes doses d'opioïdes (prescrits ou non), de benzodiazépines ou d'autres sédatifs prescrits ou en vente libre**

Pour certaines populations, le recours au cannabis doit être envisagé avec une attention toute particulière. En raison des vulnérabilités liées à leur âge, la prudence s'impose notamment pour les adolescents, les jeunes et les personnes âgées. Les soins aux patientes enceintes doivent quant à eux tenir compte des effets du cannabis sur le fœtus en développement. La vulnérabilité des patients ayant des problèmes de santé mentale doit également être prise en compte avant de prescrire un traitement par le cannabis.

### **Patients de moins de 25 ans**

La croissance du cerveau (neurodéveloppement) se poursuit chez les adolescents et les jeunes jusqu'à l'âge de 25 ans environ, croissance qui peut être affectée par la consommation de cannabis médical ou récréatif<sup>66,67</sup>. La littérature médicale continue d'évoluer concernant l'effet du cannabis sur le développement du cerveau chez les jeunes. Cependant, les preuves s'accumulent quant à ses effets nocifs, dont un déficit cognitif à court et à long terme<sup>6,7</sup>.

Il existe très peu de raisons médicales justifiant la prescription de cannabis à de jeunes patients. L'épilepsie réfractaire aux traitements de même que les nausées et les vomissements induits par la chimiothérapie pourraient être des considérations médicales qui justifient l'autorisation<sup>68</sup>, mais d'importantes mises en garde s'imposent. Les études ne portaient pas sur le cannabis, mais plutôt sur le cannabidiol pour le traitement des crises résistantes au traitement et sur le nabilone (ou le dronabinol) pour les nausées et les vomissements induits par la chimiothérapie. De plus, les patients de ce groupe d'âge qui présentent ces affections médicales inhabituelles sont habituellement soignés par des spécialistes en pédiatrie. Ces spécialistes devraient être les signataires de l'autorisation ou, du moins, être consultés avant que les cannabinoïdes ne soient autorisés pour ces indications.

Certains adolescents et jeunes adultes de moins de 25 ans souffrant de douleur neuropathique pourraient être candidats à la prescription de cannabis, mais au moins trois autres options devraient d'abord être explorées pour ce groupe d'âge<sup>14</sup>. En outre, il serait raisonnable d'impliquer une équipe ou un consultant spécialisé en douleur avant d'envisager d'autoriser la prescription de cannabis pour cette population particulière. Si, après avoir tenu compte des critères qui précèdent, un médecin de famille envisage le cannabis comme option de traitement pour un enfant, un adolescent ou un jeune adulte, nous lui conseillons de bien peser les bienfaits et les méfaits tout en collaborant avec le patient et sa famille, s'il y a lieu, à l'élaboration du plan de traitement.

### **Patientes enceintes ou qui allaitent**

Le dépistage de la consommation de cannabis est fortement recommandé au moment des soins prénataux, tout comme les conseils sur les possibles effets néfastes pour la santé associés à l'usage du cannabis durant la grossesse et l'allaitement. Au vu des possibles préjudices pour l'enfant en développement, on peut offrir à une patiente enceinte des conseils et du soutien afin qu'elle évite de consommer du cannabis. La version publiée en 2014 de ce guide du CMFC sur l'autorisation de cannabis précise que « les données préliminaires établissent un lien entre la consommation de cannabis durant la grossesse et les anomalies de neurodéveloppement chez les nourrissons<sup>69,70</sup> ». Selon le document, la grossesse est une contre-indication au cannabis. Les *Lignes directrices simplifiées en*

matière de prescription de cannabinoïdes médicaux en soins de première ligne ont par la suite appuyé cette recommandation<sup>14</sup>. La littérature médicale étant contradictoire et toujours en évolution pour ce qui est des risques de la consommation de cannabis durant l'allaitement, il est recommandé de déconseiller aux patientes d'en consommer quand elles allaitent.

### **Personnes âgées**

La littérature médicale contient peu de données sur la consommation de cannabis par les personnes âgées à des fins médicales ou récréatives, mais la couverture médiatique sur le sujet est en augmentation<sup>71</sup>. De nombreux adultes accèdent au cannabis médicinal par l'intermédiaire de leurs propres sources tandis que d'autres demandent à des fournisseurs de soins médicaux de leur en prescrire. Au départ, les indications pour les personnes âgées devraient coïncider avec celles qui s'appliquent aux autres patients adultes, lesquelles sont indiquées à l'Annexe 1. Sommaire des données probantes disponibles et énumérées dans les *Lignes directrices simplifiées en matière de prescription de cannabinoïdes médicaux en soins de première ligne*<sup>14</sup>. Pour cette population, il faut en outre prendre particulièrement en considération les risques accrus d'effets indésirables couramment associés à la consommation des cannabinoïdes. Une récente revue systématique d'essais contrôlés portant sur les patients âgés a révélé que même s'il est permis d'espérer que le THC soit utile pour traiter des affections comme l'anorexie ou les symptômes comportementaux associés à la démence, il y a un manque général de recherches pour appuyer son utilisation spécifiquement chez les personnes âgées<sup>72</sup>.

Pour cette population, les effets secondaires relativement courants — sédation, étourdissements, désorientation, confusion et ataxie — sont très préoccupants. Dans une revue systématique, les chercheurs ont constaté que les événements indésirables étaient plus fréquents dans le groupe des patients recevant le traitement aux cannabinoïdes que dans le groupe contrôle, et qu'il s'agissait le plus souvent de symptômes qui s'apparentent à la sédation<sup>72</sup>. Certaines études ont constaté qu'il peut exister un lien entre la consommation de cannabis et des effets physiologiques aigus comme l'hypertension, la tachycardie, la libération de catécholamines et la constriction vasculaire<sup>73,74</sup>. Même si certaines études suggèrent que l'inhalation de cannabis<sup>75,76</sup>, particulièrement s'il est mélangé à du tabac, est associée à un risque accru et au développement de symptômes respiratoires et d'effets pulmonaires, rien ne permet de confirmer pour le moment que la seule inhalation de cannabis entraîne le développement de maladies pulmonaires chroniques. Dans un contexte où il existe un risque présumé de maladie pulmonaire associé au fait de fumer du cannabis brûlé, les patients pourraient envisager le vapotage comme solution de rechange, mais il doit être clair que le vapotage peut également présenter des risques pour la santé.

Lorsqu'un patient âgé veut obtenir une ordonnance de cannabis médicinal, nous conseillons au médecin d'effectuer un examen des systèmes pertinents, soit évaluer ses risques de chute, sa participation aux activités quotidiennes et son besoin de soutien à domicile et dans les espaces publics, et de consulter les membres de sa famille ou les membres de son réseau de soutien pour obtenir des renseignements de tiers sur son niveau de fonctionnement. Compte tenu de l'insuffisance de données cliniques, des études récentes donnent à penser qu'une évaluation des risques et des bienfaits pour le patient, et une discussion avec lui concernant ces facteurs constitue une approche raisonnable en matière de prise de décisions partagée relativement à son traitement<sup>77</sup>. Il faut informer le patient du profil d'effets secondaires du cannabis et lui conseiller d'éviter d'en consommer si le profil risques/bienfaits soulève des inquiétudes et n'est pas dans son intérêt supérieur.

Le médecin de famille peut envisager un essai de cannabinoïdes si des indications médicales basées sur des données probantes (y compris des essais adéquats d'autres traitements présentant un risque de méfait moindre) justifient le recours au cannabis pour un patient âgé. Si le médecin décide de faire l'essai d'une prescription, il lui est conseillé de commencer par le plus faible dosage, de sélectionner le mode qui présente le moins de risques et de surveiller étroitement les bienfaits et les inconvénients.

### **Patients présentant des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires**

Il est conseillé aux médecins d'être extrêmement prudents lorsqu'ils autorisent l'accès au cannabis à des patients qui présentent des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires. Ils doivent prescrire une faible dose et encourager le patient à éviter de fumer le cannabis, en particulier de le mélanger au tabac. Si le cannabis est une option de traitement envisagée, les préparations pharmaceutiques devraient être proposées en premier lieu.

### **Patients ayant reçu un diagnostic psychiatrique ou ayant des problèmes de santé mentale ou de toxicomanie**

Les patients ayant des problèmes de santé mentale ou ayant reçu un diagnostic psychiatrique méritent également une attention particulière. Bien des gens appuient de façon empirique le cannabis comme traitement pour les troubles de l'humeur et de l'anxiété et l'ÉSPT. Cependant, son emploi pour ces indications ne trouve que très peu de soutien dans la littérature médicale<sup>14,69,78,79</sup>. De fait, certaines études et même des patients eux-mêmes laissent entendre que la consommation de cannabis peut empirer ou exacerber certains symptômes de maladie mentale<sup>14</sup>. Il existe une abondante littérature médicale sur les risques de la consommation de cannabis et l'exacerbation de la psychose chez les personnes ayant une maladie psychotique ou à risque de développer une telle maladie<sup>80,81</sup>.

Les patients qui présentent des symptômes de santé mentale peuvent souhaiter obtenir une ordonnance de cannabis pour soulager des symptômes physiques, comme la douleur, ou des symptômes de santé mentale, comme l'anxiété, l'insomnie ou la dépression. Quelle que soit la raison de la demande, un examen attentif est recommandé. Le médecin doit chercher à bien saisir les perceptions et les attentes du patient à l'égard du cannabis et procéder à un examen des systèmes, à un dépistage des symptômes de santé mentale et à un examen des expériences antérieures du patient en matière de consommation de cannabis, y compris les effets secondaires et les méfaits. Un examen des antécédents (dépendance physiologique au cannabis, trouble lié à l'usage du cannabis et troubles liés à la consommation d'alcool ou d'autres substances) est également recommandé. Il convient par ailleurs d'informer le patient des preuves médicales appuyant ou non la consommation de cannabis et des données probantes dans la littérature médicale concernant ses effets secondaires et ses méfaits.

Il est conseillé au médecin qui autorise un patient souffrant d'anxiété et de douleur neuropathique en concomitance à suivre un traitement par le cannabis de :

- Maintenir la dose faible afin d'éviter de déclencher l'anxiété
- Noter sur le document médical les souches à faible teneur en THC ou contenant uniquement du CBD
- Mettre un terme au traitement par le cannabis si l'anxiété ou l'humeur du patient s'aggrave

Autoriser l'accès au cannabis doit être envisagé avec beaucoup de prudence dans les cas où cette substance peut déstabiliser les symptômes de santé mentale du patient ou qu'elle

constitue un risque pour son bien-être. Il est déconseillé d'autoriser l'accès au cannabis s'il est prouvé qu'il a déjà entraîné des préjudices pour le patient.

Il est fortement recommandé de conseiller aux patients souffrant de psychose ou à risque de psychose d'éviter les produits contenant du THC. Selon certaines données probantes, le CBD semble avoir un effet protecteur contre la psychose<sup>82</sup> ; toutefois, les données à cet égard sont très préliminaires.

Pour les patients qui prennent des drogues récréatives, boivent de l'alcool ou utilisent des médicaments psychotropes prescrits, les médecins de famille peuvent envisager d'ajuster les doses et d'informer les patients des risques de la consommation concomitante de cannabis et de substances qui peuvent causer de la sédation et d'autres effets secondaires. Le cannabis peut aggraver le déficit cognitif causé par les opioïdes, les benzodiazépines, les autres sédatifs et l'alcool. Il faut conseiller aux patients qui prennent du cannabis de consommer l'alcool avec modération, et les médecins devraient envisager de réduire graduellement la dose chez les patients qui prennent de fortes doses d'opioïdes ou de benzodiazépines.

Dans les cas où le patient présente des antécédents de dépendance au cannabis ou à d'autres substances, il est conseillé au fournisseur de soins de collaborer avec le patient, d'envisager la stratification des risques liés à la prescription et de considérer d'autres thérapies.

Il est conseillé d'éviter d'autoriser l'accès au cannabis médicinal aux patients qui présentent des troubles actifs liés à la consommation de substances. Cependant, les médecins peuvent envisager de prescrire le cannabis à des fins de réduction des méfaits. Lorsque les patients présentent une aggravation des troubles liés à la consommation de substances, les médecins peuvent demander d'élaborer des plans de traitement qui impliquent la consommation de cannabis comme moyen de réduire la consommation d'autres substances plus nocives ou d'éviter à ces personnes d'acheter dans la rue de la marijuana contaminée. Dans la littérature, les données probantes concernant la consommation de cannabis pour la réduction des méfaits chez les personnes souffrant de graves problèmes de toxicomanie sont relativement récentes et appuient de possibles résultats positifs<sup>83</sup>. Selon des données écologiques plus récentes toutefois, le cannabis n'améliore probablement pas les résultats au chapitre de la mortalité liée aux opioïdes<sup>84</sup>. Il est conseillé aux médecins de considérer le cannabis pour des patients très précis, de s'assurer qu'ils disposent de soutien dans leur environnement qui favoriserait l'objectif de réduction des méfaits et de déterminer s'il convient de procéder à un essai étroitement surveillé des produits du cannabis.

### **Fumeurs de tabac**

Même après le contrôle des résultats en fonction du tabagisme, des études ont constaté que le fait de fumer le cannabis est lié au cancer du poumon<sup>85</sup> et à la bronchite chronique<sup>86</sup>. Il faut recommander fortement aux patients qui fument la cigarette de ne pas fumer également du cannabis.

### **Patients qui consomment beaucoup d'alcool ou prennent de fortes doses d'opioïdes ou de benzodiazépines**

La consommation de cannabis peut aggraver le déficit cognitif causé par les opioïdes, les benzodiazépines, d'autres sédatifs et l'alcool<sup>87</sup>. Il faut conseiller aux patients qui consomment le cannabis de consommer l'alcool avec modération, et les médecins

devraient envisager de réduire graduellement la dose chez les patients qui prennent de fortes doses d'opioïdes ou de benzodiazépines<sup>88,89</sup>.

## **Recommandation 6**

**Nous recommandons que les médecins respectent les règlements de l'ordre des médecins de leur province ou de leur territoire lorsqu'ils autorisent l'accès au cannabis (niveau III), y compris les exigences en matière de documentation, de consentement, d'évaluation et de surveillance.**

De nombreux ordres des médecins provinciaux ou territoriaux ont publié des politiques sur l'autorisation du cannabis<sup>90</sup>. Ces ordres conseillent aux médecins d'effectuer une évaluation détaillée et de faire l'essai de solutions conventionnelles avant de remettre au patient un document médical autorisant le cannabis. Les exigences additionnelles varient considérablement d'une province ou d'un territoire à l'autre. Les médecins doivent prendre connaissance de la politique intégrale adoptée par l'ordre des médecins de leur province ou territoire avant de signer un document médical autorisant le cannabis. Les ordres des médecins existants au Canada sont les suivants :

- Collège des médecins et chirurgiens de l'Alberta (<http://www.cpsa.ca/>)
- Collège des médecins et chirurgiens de la Colombie-Britannique (<https://www.cpsbc.ca/>)
- Collège des médecins et chirurgiens du Manitoba (<http://www.cpsm.mb.ca/>)
- Collège des médecins et chirurgiens du Nouveau-Brunswick (<http://www.cpsnb.org/>)
- Collège des médecins et chirurgiens de Terre-Neuve-et-Labrador (<https://www.cpsnl.ca/>)
- Collège des médecins et chirurgiens de la Nouvelle-Écosse (<https://cpsns.ns.ca/>)
- Ordre des médecins et chirurgiens de l'Ontario (<https://www.cpsso.on.ca/>)
- Collège des médecins et chirurgiens de l'Île-du-Prince-Édouard (<https://cpspei.ca/>)
- Collège des médecins du Québec (<http://www.cmq.org/>)
- Collège des médecins et chirurgiens de la Saskatchewan (<https://cps.sk.ca/>)
- Conseil médical du Yukon (<http://www.yukonmedicalcouncil.ca/>)

## **Conflit d'intérêts**

Les médecins doivent être exempts de tout intérêt financier dans une compagnie qui fabrique des produits de cannabis et doivent respecter le code de déontologie de l'ordre des médecins de leur province en matière de conflits d'intérêts potentiels. Souvent, le producteur autorisé expédie le cannabis aux patients par un service de messagerie ou de livraison. Dans des circonstances extraordinaires (si, par exemple, le patient n'a pas d'adresse postale), le médecin peut recevoir et entreposer le cannabis pour son patient. Il est conseillé de discuter des mesures de cette nature avec leur ordre des médecins.

## **Autorisations**

Plusieurs provinces demandent aux médecins de :

- Mentionner l'affection médicale du patient sur le document médical
- S'inscrire auprès de l'ordre comme signataire autorisé de cannabis
- Faire parvenir un exemplaire du document médical à l'ordre, et/ou de conserver les documents médicaux dans un dossier séparé pour inspection

Certaines provinces précisent que seul le médecin traitant le patient pour une affection peut remplir un document médical autorisant le cannabis, de sorte que le traitement ait

lieu dans le contexte le plus bénéfique possible des soins complets, globaux et continus. Une relation médecin-patient continue est également importante dans le contexte de télémédecine — soit lorsque le patient et le médecin doivent communiquer par interface technologique plutôt que face à face. La pandémie de COVID-19 a offert une occasion de démontrer que la télémédecine est une option efficace et viable dont dispose le médecin signataire de l'autorisation de cannabis pour surveiller la réponse au traitement, l'apparition d'effets indésirables et de signes et symptômes de dépendance sans être physiquement présent auprès du patient. Les normes et lignes directrices devraient être restructurées à intervalles réguliers pour refléter les changements dans le paysage de la médecine.

### **Documentation et consentement**

Plusieurs ordres des médecins recommandent que le patient signe une entente écrite de participation au traitement (voir l'encadré 1), que le médecin documente les tentatives faites avec d'autres traitements et que le patient reconnaisse qu'il est au courant des risques liés au cannabis. Ils recommandent également une réévaluation du patient tous les trois mois.

### **Évaluation et surveillance du trouble lié à l'usage du cannabis**

Plusieurs ordres des médecins provinciaux conseillent aux médecins d'utiliser un outil standardisé pour évaluer le risque de dépendance d'un patient, et d'avoir une procédure ou un protocole en place pour détecter le trouble lié à l'usage du cannabis. Les médecins doivent consulter l'ordre de leur province pour obtenir de l'information sur les procédures propres à leur province ou territoire.

### **Encadré 1. Modèle d'entente de traitement entre un médecin et son patient**

#### **Entente de traitement relativement à l'usage de cannabis à des fins médicales**

**Puisque nous prenons très au sérieux nos responsabilités liées à l'autorisation et à la supervision de l'usage du cannabis à des fins médicales, nous vous demandons de lire, de comprendre et de signer le présent formulaire.**

1. Je demande à D' \_\_\_\_\_ de signer un document médical en vertu des règlements relatifs à l'accès au cannabis à des fins médicales de la *Loi sur le cannabis*, afin que je puisse utiliser le cannabis en toute légalité pour traiter mon affection.
2. Je consens à recevoir un document médical pour le cannabis d'un seul médecin, D' \_\_\_\_\_.
3. Je consens à ne pas consommer plus de cannabis que la dose autorisée par D' \_\_\_\_\_. Je ne demanderai pas de renouvellement avant la date de renouvellement convenue.
4. Je consens à ne pas remettre mon cannabis à autrui, pour un usage personnel ou pour la vente.
5. Je sais que la consommation de cannabis peut être liée à la psychose chez certaines personnes, y compris celles dont la croissance du cerveau (neurodéveloppement) n'est pas terminée. Ainsi, je m'assurerai qu'aucune personne de moins de 25 ans et qu'aucune personne à risque de psychose n'ait accès à mon cannabis.
6. Je consens à entreposer mon cannabis de façon sécuritaire (un meuble de rangement verrouillé est recommandé).
7. Je sais que la consommation de cannabis avec d'autres substances, surtout des sédatifs, peut causer des méfaits, voire la mort. Je ne prendrai pas de drogues illégales (p. ex., cocaïne, héroïne) ni de substances contrôlées (p. ex., narcotiques, stimulants, pilules d'anxiété) ne m'ayant pas été prescrites.
8. Je n'utiliserai pas de substances contrôlées ayant été prescrites par un autre médecin, à moins que D' \_\_\_\_\_ ne soit au courant.
9. Je consens à me soumettre à des tests (p. ex., dépistage de drogue dans l'urine) lorsque mon médecin en fait la demande.
10. Je consens à me rendre au bureau du médecin et à me soumettre à une évaluation médicale au moins tous/toutes les \_\_\_\_ (mois ou semaines).
11. Je comprends que Santé Canada a autorisé l'accès au cannabis en vertu d'un document médical signé

par un médecin pour le traitement de certaines affections médicales, mais que, malgré cela, Santé Canada n'a pas approuvé le cannabis en tant que médicament homologué au Canada.

12. Je comprends que mon médecin pourrait ne pas connaître tous les risques associés à l'usage d'une substance qui n'a pas été approuvée par Santé Canada, comme le cannabis. Les événements indésirables à court terme associés au cannabis incluent les suivants : sédation, étourdissements, altération de la mémoire à court terme, altération de la coordination motrice, altération du jugement et paranoïa ou psychose quand il est consommé à fortes doses. Quant aux effets à long terme, ils peuvent inclure : trouble lié à l'usage du cannabis (dépendance), syndrome amotivationnel, vomissements cycliques, problèmes de santé mentale (p. ex. anxiété ou schizophrénie), maladies vasculaires ou respiratoires, altération de la pensée et diminution de la satisfaction par rapport à la vie.
13. Je consens à rapporter à mon médecin, D' \_\_\_\_\_, toute expérience d'altération de mon état mental ou tout effet secondaire possible lié à la consommation de cannabis.
14. J'accepte l'entière responsabilité pour tous les risques associés à la consommation du cannabis, y compris le vol, l'altération de l'état mental et les effets secondaires du produit.
15. Je sais qu'il est déconseillé de consommer du cannabis durant la grossesse et l'allaitement. Je consens à informer mon médecin, D' \_\_\_\_\_, si je deviens enceinte.
16. Je sais que fumer une substance peut nuire à ma respiration et peut causer des complications médicales. Je vais éviter de fumer le cannabis et de le mélanger au tabac.
17. Je suis conscient que mon médecin pourrait mettre fin à l'autorisation de cannabis pour mon affection s'il ou elle juge que le risque médical ou mental, ou les effets secondaires sont trop élevés.
18. Je consens à consulter un spécialiste ou un thérapeute pour mon affection, à la demande de mon médecin.
19. Je consens à éviter de prendre le volant d'un véhicule ou d'être aux commandes de machinerie lourde pendant au moins six heures après avoir consommé du cannabis par inhalation et huit heures après en avoir consommé par voie orale.
20. Conformément aux règlements concernant l'accès au cannabis à des fins médicales, je consens à me procurer mon cannabis exclusivement auprès d'un producteur autorisé (ou à utiliser ma propre provision autorisée pour ma consommation personnelle).
21. Je sais que toute activité criminelle possible liée à ma consommation de cannabis peut faire l'objet d'une enquête par les autorités judiciaires et que des accusations criminelles peuvent être portées. Durant une enquête, les autorités judiciaires ont le droit de prendre connaissance de mes renseignements médicaux sur présentation d'un mandat.
22. Je sais que si je ne suis pas autorisé à avoir un test positif et que si du cannabis est détecté dans mon urine lors d'un test de dépistage de drogue, aucun recours juridique (fort probablement) ne me permettrait de conserver mon emploi.
23. Suivre les modalités du présent contrat est l'une des conditions que je dois accepter pour avoir accès à mon traitement par le cannabis. Je comprends que si j'enfreins les modalités de cette entente, mon médecin pourrait cesser d'autoriser mon usage de cannabis.
24. D' \_\_\_\_\_ a le droit de discuter des problèmes liés à mes soins de santé avec d'autres professionnels de la santé ou membres de ma famille, s'il juge qu'en définitive, ma sécurité l'emporte sur mon droit à la confidentialité.

Nom du patient en caractères d'imprimerie	Signature du patient
Date	Signature du praticien

## Évaluation, surveillance et arrêt

### Recommandation 7

**Avant d'autoriser l'accès au cannabis médicinal à leurs patients, nous recommandons aux médecins de procéder à un examen physique et à une anamnèse complète, y compris une anamnèse détaillée de leur santé mentale, de leur consommation de substances et, le cas échéant, de leur douleur (niveau III).**

Le Cannabis Use Disorder Identification Test – Revised (CUDIT-R)<sup>91</sup>, le Severity of Dependence Scale (SDS)<sup>91</sup> et le Cannabis Use Screening Test (CAST)<sup>92</sup> sont des outils qui peuvent être utiles pour évaluer les troubles liés à la consommation de substances ou le

trouble lié à l'usage du cannabis. Les outils de diagnostic et de dépistage du trouble lié à l'usage du cannabis sont décrits plus en détail à la recommandation 8. Une entente de gestion des médicaments, avec consentement éclairé, peut également être utile ; les éléments essentiels de cette entente sont décrits ci-après.

Alliant expérience pratique et compréhension raisonnable de la littérature disponible, les médecins de famille sont en bonne position pour entamer une conversation approfondie, centrée sur le patient, relativement au cannabis. La légalisation de la consommation du cannabis à des fins récréatives fera peut-être diminuer le nombre de patients cherchant à en obtenir au moyen d'une autorisation médicale. Toutefois, il demeure pertinent de comprendre le rôle du cannabis en tant que traitement médical potentiel pour une liste restreinte d'affections. La prestation de soins de grande qualité et la prise de décision partagée découleront du dialogue entre le médecin et le patient lors de la visite clinique et, selon la décision du médecin, d'une entente de traitement écrite. Les conseils suivants peuvent se révéler utiles :

- Évaluer l'état de santé du patient, en s'assurant qu'il présente l'une des affections pour lesquelles des bienfaits ont été adéquatement prouvés et que les autres critères appuyant l'usage des cannabinoïdes (p. ex., essais raisonnables d'autres traitements conventionnels) sont respectés. Prendre également en compte la voie d'administration du cannabis.
- Dépister les troubles liés à la consommation de substances et le trouble lié à l'usage du cannabis.
- Évaluer la présence de troubles psychiatriques lorsque les cannabinoïdes (cannabis, huiles ou produits synthétiques) peuvent entraîner des effets indésirables.
- Utiliser des outils pour évaluer la douleur et la réponse au traitement, s'il y a lieu.
- Discuter des effets secondaires et des possibles événements indésirables aigus et chroniques avant d'amorcer le traitement.
- Fournir des conseils sur les voyages transfrontaliers et internationaux et la consommation de cannabinoïdes.
- Donner un aperçu des contre-indications durant la grossesse et l'allaitement.
- Rappeler au patient les problèmes de sécurité associés à la consommation et à l'usage du cannabis (p. ex., utilisation de machinerie lourde au travail).
- Documenter les objectifs fonctionnels et convenir d'un calendrier pour évaluer si le traitement a permis de progresser vers l'atteinte de ces objectifs.

Le consentement éclairé est requis par la plupart des ordres des médecins (collèges) comme norme de pratique. Il est important de tenir compte du point de vue du patient et de ses attentes.

Les antécédents pharmaceutiques du patient doivent être examinés avant le début du traitement par le cannabis et toutes les interactions potentielles doivent lui être expliquées (voir la recommandation 11). Il se peut que les patients qui demandent un traitement par le cannabis prennent des médicaments en vente libre ou d'ordonnance pour d'autres affections. Chez les consommateurs récréatifs, le cannabis est parfois combiné à d'autres drogues toxicomanogènes. Étant donné les indications pour le recours au traitement par le cannabis, les patients peuvent souffrir de douleur chronique, d'affections neurologiques ou de troubles psychiatriques, et ils peuvent prendre pour ces affections des médicaments susceptibles d'interagir avec les cannabinoïdes<sup>93</sup>.

Le THC et le CBD sont tous les deux métabolisés par la voie enzymatique du cytochrome P450 ; ils peuvent interagir avec d'autres médicaments métabolisés par cette voie ou avec les modulateurs du cytochrome P450. L'interaction avec d'autres sédatifs peut amplifier les effets du cannabis, dont la sédation, l'altération de la performance psychomotrice et la hausse de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle<sup>93</sup>.

Les interactions entre les cannabinoïdes et l'alcool, les autres drogues toxicomanogènes et les médicaments d'ordonnance ont fait l'objet d'une revue<sup>93</sup>.

L'entente de traitement avec le patient doit comprendre une anamnèse et un examen physique, ainsi que des questions concernant les drogues toxicomanogènes les plus couramment utilisées (l'âge du patient au moment de la première consommation, la première drogue consommée, la raison pour laquelle il ou elle a commencé et continue à consommer, la quantité, le nombre d'écarts, les raisons de la rechute et l'actuelle consommation de substances). Il est important d'effectuer un dépistage psychiatrique de la dépression, du TDAH, du trouble bipolaire, de la schizophrénie et des symptômes psychotiques. L'examen physique et l'anamnèse peuvent permettre de déceler d'autres caractéristiques de la consommation de cannabis ou du trouble lié à l'usage du cannabis, comme une forte odeur de cannabis, des taches sur les doigts et le syndrome amotivationnel<sup>94</sup>. Idéalement, les antécédents pharmaceutiques du patient peuvent être réexaminés périodiquement (on suggère à tous les trois mois).

Chaque traitement par le cannabis est un essai et il faut en évaluer les bienfaits, les risques et les méfaits après la période d'essai. Lorsqu'un essai est envisagé pour le traitement de la douleur chronique, une échelle en 10 points peut permettre une réévaluation rapide, mais les détails fournis sont limités en raison de la simplicité de l'outil. Le Questionnaire concis de la douleur ou QCD (version française du Brief Pain Inventory ou BPI) peut être plus utile pour déterminer si l'essai a valu la peine<sup>95</sup>. Le QCD a été validé dans de nombreux pays et il peut être utilisé comme outil d'auto-évaluation. Il peut faciliter la représentation de la douleur en trois facteurs (intensité de la douleur, perturbation des activités et interférence affective). Il pourrait être utile d'avoir également recours à un autre outil, comme la version abrégée du Questionnaire McGill sur la douleur, en parallèle avec le QCD<sup>96</sup>.

Les cliniciens devraient également s'informer sur le sommeil et les activités de la vie quotidienne. Des instruments utilisés dans d'autres disciplines peuvent être utiles à cette fin ; l'échelle d'activités instrumentales de la vie quotidienne (ou échelle de Lawton)<sup>97</sup> et l'échelle des activités de la vie quotidienne (AVQ)<sup>98</sup> sont de bonnes méthodes pour broser un tableau des capacités quotidiennes du patient. Combinés avec le QCD et la version abrégée du Questionnaire McGill, ces outils peuvent donner une utile représentation des capacités de la personne, bien qu'il soit difficile de tous les intégrer à une consultation en soins primaires.

De nombreux ordres des médecins provinciaux conseillent également de procéder à des tests de dépistage de drogues dans l'urine. Une discussion sur ces tests dépasse le cadre de la présente section, mais ils ne doivent pas être utilisés à des fins punitives. Ils représentent un outil additionnel qui vient compléter les échanges avec le patient et le plan de rétablissement. L'interprétation des résultats des tests de dépistage de drogues dans l'urine requiert une grande attention, car ils peuvent être altérés. Cela dit, ils peuvent alerter le médecin qui autorise l'accès au cannabis de la présence de problèmes d'innocuité à surveiller. Si le test d'une personne autorisée à consommer du cannabis ne détecte pas la présence de THC dans son urine, il est possible qu'il y ait détournement des produits.

La présence d'un témoin peut garantir l'authenticité de l'échantillon d'urine. En revanche, certains patients trouvent dégradant d'uriner devant témoin. Une solution de rechange pour prouver l'authenticité d'un échantillon d'urine pourrait être de vérifier la présence d'agents biologiques (par exemple, déceler la présence d'autres médicaments que l'on sait déjà prescrits au patient, à l'exception du cannabis, du nabilone et d'autres cannabinoïdes, n'entraînera pas un résultat positif lors d'un test ciblé). À noter que le THC synthétique (p. ex., le nabilone) et les autres cannabinoïdes, comme le CBD, n'entraîneront pas un résultat positif au THC lors d'un test de dépistage de drogues dans l'urine.

En général, les lignes directrices donnent à penser que les cannabinoïdes ne devraient pas être offerts comme traitement de première ou de deuxième ligne<sup>14,99</sup>. Les traitements à base de médicaments non cannabinoïdes devraient être utilisés en premier. Au moins trois essais de médicaments pour la douleur neuropathique devraient être réalisés avant de recommander le cannabis. Dans un contexte de soins palliatifs, deux traitements ou plus devraient être essayés avant d'autoriser le cannabis pour soulager les symptômes<sup>14</sup>. La conduite d'un véhicule est source de préoccupation, car les accidents, mortels ou non, sont plus fréquents chez les gens qui prennent des cannabinoïdes<sup>100</sup>. De nombreux experts prônent l'essai de cannabinoïdes d'origine pharmaceutique avant d'avoir recours au cannabis naturel, mais avec la légalisation du cannabis, il pourrait être plus difficile de rallier les patients à cette idée. En outre, les données sur l'utilité du nabilone pour la gestion de la douleur sont limitées, et ce produit est utilisé hors indication contre la douleur. Le nabiximols est relativement coûteux et est rarement couvert<sup>14</sup>.

Comme pour tout médicament, le médecin doit exercer une certaine prudence quand il autorise le cannabis et se conformer à des procédures similaires à celles qu'il utiliserait lorsqu'il envisage les opioïdes comme traitement. Il est raisonnable d'aviser le pharmacien principal du patient que ce dernier est autorisé à consommer du cannabis médicinal. Un dépistage de drogue dans l'urine, qui servira de test de référence, pourra fournir des renseignements pertinents sur la consommation de substances. Surveillez la présence de troubles d'utilisation de substances, y compris le trouble lié à l'usage du cannabis. Envisagez chaque traitement amorcé comme un essai de trois ou quatre mois. Il peut être utile de conclure une entente de traitement décrivant les droits du patient et du médecin. Il ne s'agit pas de punir qui que ce soit ; ces ententes devraient plutôt servir d'amorce à une conversation.

### **Recommandation 8**

**Nous suggérons d'utiliser les critères du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5)* pour dépister le trouble lié à l'usage du cannabis avant d'entreprendre un traitement et, au besoin, en cours de traitement (niveau III).**

L'identification et le traitement des troubles d'utilisation de substances sont des aspects essentiels des soins médicaux. Trouble lié à l'usage de substances est l'expression utilisée dans le DSM-5, qui fusionne les définitions d'abus de substance et de dépendance en un seul diagnostic, dont la sévérité est variable. Le cannabis est une substance qui présente un potentiel d'usage problématique. Voir à l'encadré 2 la définition du trouble lié à l'usage du cannabis donnée dans le DSM-5.

## Encadré 2. Critères diagnostiques du trouble lié à l'usage du cannabis selon le DSM-5

Mode problématique d'utilisation du cannabis conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance qui sont cliniquement significatives, comme en témoignent au moins deux des éléments suivants survenant dans une période de 12 mois :

1. Le cannabis est souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus longue que prévu.
2. Il y a un désir persistant de diminuer ou de contrôler la consommation de cannabis ou des efforts infructueux pour diminuer ou contrôler l'utilisation.
3. Beaucoup de temps est consacré à des activités nécessaires pour obtenir du cannabis, utiliser le cannabis et récupérer de ses effets.
4. Forte envie, désir ou besoin de consommer du cannabis.
5. L'usage du cannabis a pour conséquence des manquements récurrents à des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison.
6. Poursuite de l'utilisation du cannabis malgré des problèmes sociaux ou interpersonnels, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets du cannabis.
7. D'importantes activités sociales, professionnelles ou de loisir sont abandonnées ou réduites à cause de l'usage du cannabis.
8. Usage récurrent du cannabis dans des situations où c'est physiquement dangereux.
9. L'usage du cannabis est poursuivi bien que la personne soit consciente d'avoir un problème physique ou psychologique persistant ou récurrent qui est susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par le cannabis.
10. Tolérance, telle que définie par l'un des éléments suivants :
  - a. Besoin de quantités notablement plus grandes de cannabis pour obtenir une intoxication ou l'effet souhaité.
  - b. Effet notablement diminué avec l'utilisation continue de la même quantité de cannabis.
11. Sevrage, tel que manifesté par un des éléments suivants :
  - a. Le syndrome de sevrage caractéristique du cannabis (voir les critères A et B de l'ensemble de critères du sevrage du cannabis, pp. 517–518).
  - b. Le cannabis (ou une substance très apparentée) est pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

Reproduit avec l'autorisation de l'American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association. *DSM-5, manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. Elsevier Masson. 2015.

La présence d'au moins deux des symptômes qui précèdent indique un trouble lié à l'usage du cannabis. Le nombre de critères présents détermine le niveau de sévérité du trouble :

- Léger : présence de deux ou trois symptômes
- Modéré : présence de quatre ou cinq symptômes
- Sévère : présence de six symptômes ou plus

Les personnes qui ont recours au cannabis à des fins médicales peuvent présenter les éléments du critère n° 10 et/ou du critère n° 11 sans nécessairement avoir un trouble lié à l'usage du cannabis. En effet, la tolérance et le sevrage peuvent être des adaptations physiologiques normales lorsqu'une substance est utilisée de façon appropriée sous supervision médicale<sup>101</sup>. Donc, si seuls les critères 10 et 11 sont présents chez des patients qui utilisent le cannabis de façon appropriée sous supervision médicale, le trouble lié à l'usage du cannabis n'est pas forcément le diagnostic à poser.

Les critères du DSM-5 sont considérés comme la définition de référence du trouble lié à l'usage du cannabis. À l'heure actuelle, aucun essai n'a comparé des outils plus courts pour identifier le trouble lié à l'usage du cannabis à la définition de référence du DSM-5 dans le contexte des soins primaires. Certains outils de dépistage de la dépendance au cannabis ont été testés et comparés aux critères du DSM-IV, bien qu'ils n'aient pas été développés pour être utilisés chez des patients qui consomment du cannabis à des fins médicales. Voici trois de ces outils :

- Le test CUDIT-R (*Cannabis Use Disorder Identification Test - Revised*) : questionnaire de huit questions adapté du test AUDIT (*Alcohol Use Disorders Identification Test*), qui a été testé par rapport à l'entrevue clinique structurée du DSM<sup>91</sup>
- L'échelle SDS (*Severity of Dependence Scale*) : questionnaire de cinq questions qui sert lui aussi à dépister une dépendance au cannabis, mais comme il ne fournit pas de seuil de diagnostic standardisé, sa fonctionnalité comme outil est limitée<sup>91</sup>
- Le test CAST (*Cannabis Use Screening Test*) : un questionnaire de cinq questions développé pour être utilisé auprès des adolescents et testé par rapport aux critères du DSM-IV<sup>92</sup>

Le taux de troubles liés à l'usage du cannabis n'a pas été déterminé chez les personnes qui ont l'autorisation de consommer du cannabis à des fins médicales. La difficulté de déterminer ce taux vient en partie de la nouvelle définition du trouble lié à l'usage du cannabis selon le DSM-5 et de la variabilité des outils utilisés dans les études plus anciennes.

## **Recommandation 9**

**Nous recommandons aux médecins de surveiller régulièrement la réponse du patient au traitement par le cannabis (niveau III). Nous recommandons également de retirer l'autorisation s'il n'est pas évident que le traitement est efficace ou si les méfaits l'emportent sur les bienfaits (niveau III).**

Aux visites de suivi, le médecin doit réévaluer les effets du cannabis sur le fonctionnement du patient et sur son score de douleur.

Nombreuses sont les drogues psychotropes présentant un potentiel d'usage abusif qui atténuent temporairement la perception de la douleur sans pour autant améliorer le fonctionnement. Tous les analgésiques agissant sur le système nerveux central peuvent également causer de la sédation, de l'euphorie ou un déficit cognitif. Pour donner ou maintenir l'autorisation d'utiliser le cannabis comme analgésique, le médecin doit, comme pour tout autre analgésique qu'il ou elle prescrit, être certain que ses bienfaits potentiels l'emportent sur ses risques.

Le traitement par le cannabis doit être réévalué et possiblement arrêté dans les circonstances suivantes :

- L'analgésie est insuffisante et/ou l'amélioration du fonctionnement du patient est piètre ou non existante (certains patients qui ressentent de la douleur continuent de se plaindre de douleur intense même lorsque leur fonctionnement s'améliore).
- Le traitement n'améliore pas le sommeil, l'humeur, le fonctionnement et/ou la qualité de vie.
- Le patient présente des effets indésirables comme des troubles de la mémoire, de la sédation, de la fatigue et une dégradation du fonctionnement.
- Le patient présente des caractéristiques cliniques du trouble lié à l'usage du cannabis (voir l'encadré 2)

### **Recommandation 10**

**Nous suggérons aux médecins de consigner aux dossiers des patients leur utilisation de produits contenant des cannabinoïdes (qu'il s'agisse de produits comestibles, de produits pour usage topique ou d'huiles/d'extraits) ainsi que leurs doses (si elles sont connues). Il est conseillé d'user de prudence quand ils autorisent l'accès à ces produits, car on en sait peu sur leurs effets individuels ; des doses plus faibles sont recommandées, du moins au début. Si possible, nous recommandons d'éduquer les patients sur les effets secondaires potentiels de ces produits et de les informer que les données sur leur utilisation demeurent insuffisantes (niveau III).**

Avec son *Document d'information : Consultation sur la réglementation stricte des produits du cannabis additionnels*<sup>102</sup>, Santé Canada lançait en décembre 2018 une consultation publique de 60 jours sur un projet de règlement portant sur le cannabis comestible, les extraits de cannabis et le cannabis pour usage topique. La version définitive de la *Loi sur le cannabis*, entrée en vigueur en octobre 2019, comporte un règlement sur le cannabis comestible, le cannabis pour usage topique et les huiles/extraits de cannabis. Ce règlement est axé sur l'usage des produits récréatifs et recommande d'interdire aux producteurs de faire quelque allégation que ce soit sur la santé. Les connaissances scientifiques sur les bienfaits pour la santé des produits comestibles et des produits pour usage topique sont limitées. Il s'agit dans la majorité des cas d'études de petite envergure financées par des fabricants de produits du cannabis. Les produits comestibles ou pour usage topique varient en fonction du fabricant, et la procédure de déclaration des résultats n'a pas encore été standardisée.

Les cannabinoïdes étant lipophiles, l'action des produits topiques, à moins que leur préparation ne comporte un système de libération efficace, s'exerce à peine au-delà du *stratum corneum*. Des études menées en Europe et en Amérique du Nord font état d'inexactitudes dans l'étiquetage des produits contenant du CBD<sup>103,104,105</sup>. L'analyse de 84 produits commerciaux contenant du CBD a révélé que seulement 30 pour cent étaient correctement étiquetés et que 21 pour cent contenaient du THC<sup>104</sup>. L'étiquetage était trompeur dans le cas de 88 pour cent des liquides de vaporisation contenant du CBD et de 55 pour cent des huiles. Le sous-étiquetage du contenu en CBD n'est pas ce qu'il y a de plus préoccupant : la présence de THC, quant à elle, présente des risques, en particulier pour les enfants<sup>106</sup>. Depuis 2016, la Food and Drug Administration des États-Unis a envoyé aux compagnies qui mettent sur le marché des produits à base de CBD de nombreuses lettres d'avertissement pour étiquetage inexact et mise en marché de produits en tant que traitements médicaux<sup>107</sup>.

Au sens large, les produits pharmaceutiques dérivés des cannabinoïdes peuvent être considérés comme des méthodes alternatives de consommation du cannabis. Deux produits pharmaceutiques dérivés des cannabinoïdes sont présentement disponibles au Canada. Le nabilone (un comprimé) est approuvé pour le traitement des nausées induites par la chimiothérapie et pour stimuler l'appétit chez les patients qui accusent une perte de poids extrême causée par le sida. Le nabiximols, le second produit, est un vaporisateur buccal utilisé pour traiter la spasticité associée à la sclérose en plaques. Même si ces produits ont fait l'objet de nombreux ECR, ce sont des produits pharmaceutiques et ils ne reflètent pas la consommation de produits dérivés du cannabis (produits topiques, produits comestibles et huiles/extraits) devenus disponibles sur le marché à la fin de 2019.

Aux fins d'essais cliniques, le CBD a été préparé sous forme de solutions orales et de capsules, y compris pour le traitement des convulsions<sup>108,109,110</sup> et de l'anxiété<sup>111</sup> respectivement. Les sujets les plus étudiés dans le cadre de ces essais sont les crises convulsives réfractaires chez l'enfant, comme le syndrome de Dravet et le syndrome de Lennox-Gastaut<sup>108,109,110</sup>. Ces ECR sont résumés à la section sur les données probantes du présent document. Même si les traitements au CBD ont en général fait diminuer la fréquence des crises, ils étaient également associés à des événements indésirables, comme la sédation, la perte d'appétit et des anomalies des enzymes hépatiques. Il est important de noter que les troubles convulsifs qui ont fait l'objet de ces études sont rares et complexes, ce qui signifie que d'autres spécialistes, comme des pédiatres et/ou des neurologues, seraient impliqués dans les soins du patient. Les médecins de famille n'amorçeraient pas ce traitement pour ces sous-populations.

Selon les *Lignes directrices simplifiées en matière de prescription de cannabinoïdes médicaux en soins de première ligne*, les « cliniciens pourraient envisager les cannabinoïdes médicaux contre la douleur neuropathique réfractaire et la douleur réfractaire en soins palliatifs, contre les nausées et les vomissements induits par la chimiothérapie et contre la spasticité causée par la sclérose en plaques et les lésions de la moelle épinière, après qu'un essai raisonnable avec les traitements standards eut échoué. Si les cannabinoïdes médicaux sont envisagés et que le patient répond aux critères d'admissibilité, les lignes directrices recommandent de faire d'abord l'essai du nabilone ou du nabiximols<sup>14</sup> ». Depuis, les données sur l'utilisation des produits comestibles et topiques et huiles/extraits à base de cannabis médicinal n'ont pas changé de façon significative.

Même si quelques études observationnelles sont rapportées dans la littérature, il y a un manque criant de recherches sur la consommation des produits comestibles, des huiles et des produits topiques. Les études observationnelles manquent de groupes de contrôle, d'essais à l'insu, d'analyses en intention de traiter et d'autres mesures de contrôle des facteurs confusionnels et des biais. Par exemple, dans une étude observationnelle portant sur 188 enfants atteints d'autisme en Israël, il y a eu une amélioration modérée ou importante chez 84 pour cent des participants<sup>112</sup>. Ces conclusions semblent impressionnantes et laissent supposer des bienfaits significatifs pour cette population difficile à traiter. Cependant, ces patients étaient déjà autorisés à recevoir un traitement à base de cannabis. Il y avait donc biais de sélection. De plus, il s'agit d'une étude non randomisée, sans groupe contrôle/placebo, ce qui fait qu'il est impossible de vérifier que l'huile de cannabis ait causé quelque bienfait que ce soit. En outre, l'étude n'était à l'insu ni des patients ni de l'évaluateur, les données ont été analysées rétrospectivement et l'analyse était basée sur 49 pour cent du groupe de patients initial. L'étude était également

financée par le fabricant du produit de cannabis et son auteur principal travaille pour le fabricant.

Il est manifeste que des ECR de grande qualité sont nécessaires pour véritablement évaluer les bienfaits et, à tout le moins, les méfaits à court terme des produits comestibles et topiques et des huiles/extraits à base de cannabis. Pour de nombreuses affections, ces formulations n'ont pas du tout été étudiées dans le cadre d'ECR. Cela limite considérablement la capacité de formuler des recommandations relativement à leur usage thérapeutique. Compte tenu de la presque totale absence de recherches fiables, certains groupes d'orientation, comme le Centre canadien sur les dépendances et l'usage de substances, fournissent des conseils de haut niveau sur la consommation de cannabis à des fins non médicales<sup>113</sup>. Au moment de la rédaction du présent document, les produits topiques, en particulier, semblaient gagner en popularité et étaient perçus comme sans danger. Les patients les utilisent peut-être pour leurs prétendues propriétés analgésiques et anti-inflammatoires. Cependant, à ce jour, on n'a réalisé aucun ECR de grande qualité ni aucune étude observationnelle. C'est un sujet qui devra absolument faire l'objet de futures recherches.

### **Méfaits**

Après avoir légalisé la vente de cannabis en 2013, le Colorado a fait état d'une importante augmentation des visites aux urgences et des appels au centre antipoison émanant de personnes de tous âges au sujet du cannabis<sup>114</sup>. Le taux de visites à l'hôpital liées au cannabis a presque doublé au cours de l'année qui a suivi la légalisation, les hospitalisations passant de 15 pour 100 000 à 28 pour 100 000 et les visites aux urgences passant de 22 pour 100 000 à 38 pour 100 000<sup>114</sup>. Une étude rétrospective menée à Denver, au Colorado, a révélé que les visites aux urgences liées au cannabis comestible étaient plus susceptibles d'être associées à des symptômes psychiatriques aigus et à des intoxications que celles liées au cannabis inhalé (18 pour cent versus 11 pour cent dans le premier cas, et 48 pour cent versus 28 pour cent dans le second<sup>115</sup>). Selon la même étude, les produits comestibles étaient responsables d'environ 11 pour cent des visites, alors qu'ils ne représentaient que 0,3 pour cent des ventes de cannabis<sup>116</sup>. Un certain nombre de cas étaient liés à la toxicité, probablement en raison d'une trop forte dose. Il est fort possible que les utilisateurs ne savaient pas combien de temps prenaient les produits comestibles pour faire effet. Des conseils sur cet aspect du produit sont importants pour atténuer les méfaits.

Pour résumer, peu de données probantes de haute qualité existent pour appuyer la consommation de produits comestibles, extraits, huiles et produits topiques à base de cannabis. Il n'a pas suffisamment de données pour soutenir la croyance selon laquelle l'innocuité aurait été améliorée, en particulier en ce qui a trait aux produits comestibles. Les recommandations portent principalement sur les questions d'innocuité générales et les bonnes normes de soins. Il est à souhaiter que davantage de données probantes nous permettent bientôt de préciser les recommandations relatives à l'utilisation des produits comestibles, extraits, huiles et produits topiques à base de cannabis à des fins médicales.

### **Recommandations additionnelles pour les produits comestibles, les extraits, les huiles et les produits topiques :**

- Discuter avec le patient de son usage de produits comestibles, d'extraits, d'huiles et de produits topiques sans porter de jugement et adopter une approche de réduction des méfaits et de prise de décision partagée.

- Il n'est pas recommandé d'essayer les produits comestibles, extraits, huiles et produits topiques à base de cannabis avant d'avoir essayé le nabiximols.
- Encourager le patient à « commencer par de petites quantités et à y aller doucement » avec les produits comestibles, extraits, huiles et produits topiques à base de cannabis. Afin d'éviter les surdoses involontaires, rappeler au patient que ces produits provoquent des effets qui prennent plus de temps à se faire sentir et durent plus longtemps.
- Conserver tous les produits à base de cannabis dans une armoire verrouillée, hors de portée des enfants. Éviter les produits à base de cannabis qui pourraient, par leur forme (bonbons, muffins, biscuits, etc.) ou leur emballage, être plus attirants pour les enfants et les adolescents.

## Prévention des méfaits et intervention

### Recommandation 11

**Nous recommandons aux médecins d'évaluer et de surveiller tous les patients qui suivent un traitement par le cannabis afin de cerner de toute consommation problématique potentielle et les toxicités émergentes. Ils peuvent employer à cette fin des approches de prévention et de réduction des méfaits et, lorsque c'est justifié, essayer de réduire progressivement les doses selon un processus adapté au patient (niveau III).**

Certains patients indiquent qu'ils perçoivent le cannabis et les produits dérivés de cette plante comme une solution de rechange sûre à de nombreux médicaments, en particulier aux opioïdes, probablement parce qu'il n'y a pas de risque d'arrêt respiratoire et de surdose mortelle avec le cannabis médicinal en doses thérapeutiques. Cependant, la littérature sur les effets indésirables à long terme qui leur sont associés demeure limitée. Les résultats sont souvent mitigés et difficiles à synthétiser pour diverses raisons : études observationnelles, production de rapports non normalisés, populations non comparables, contrôles insuffisants, voies d'administration multiples et changements au fil du temps dans la composition chimique des produits naturels et synthétiques existants. Comme pour d'autres questions similaires, la causalité ne peut être invoquée, car la plupart des études sont observationnelles et présentent de multiples biais, comme des facteurs confusionnels importants, de grands intervalles de confiance et des effets légers/variables. La consommation concomitante de tabac, la prise de médicaments pour traiter les comorbidités et la consommation de substances à des fins récréatives sont d'importants facteurs confusionnels liés aux méfaits à long terme du cannabis.

Tous les patients qui utilisent le cannabis doivent être surveillés de près et évalués régulièrement pour tout trouble lié à l'usage du cannabis. L'encadré 2 donne la liste des caractéristiques cliniques des troubles liés à l'usage du cannabis.

Les patients chez qui on soupçonne l'existence d'un trouble lié à l'usage du cannabis doivent savoir que leur humeur et leur fonctionnement s'amélioreraient probablement s'ils mettaient un terme à leur consommation ou la réduisaient. Le médecin doit envisager de référer les patients incapables de cesser de consommer ou de réduire leur consommation vers un traitement de la toxicomanie. L'accès au cannabis ne doit pas être autorisé aux patients dont la consommation actuelle de cannabis, d'alcool ou d'autres drogues est problématique (voir la recommandation 5).

Avant d'autoriser un patient à utiliser le cannabis, le médecin doit obtenir l'anamnèse détaillée de sa consommation actuelle et antérieure de substances — y compris le cannabis, l'alcool, le tabac, les opioïdes d'ordonnance et les benzodiazépines — et de drogues illégales, telles l'héroïne et la cocaïne. Plusieurs ordres des médecins recommandent d'utiliser un outil standardisé pour évaluer le risque de dépendance. Le questionnaire CAGE-AID (CAGE Adapted to Include Drugs) est un exemple d'outil simple à utiliser<sup>117,118</sup>. Il compte quatre questions simples qui demandent au patient comment lui-même et son entourage perçoivent sa consommation de substances et à quel point il lui est nécessaire de consommer des substances pour commencer sa journée. Les réponses du patient peuvent être utilisées pour déterminer si une évaluation plus poussée est requise. L'évaluation initiale peut aussi inclure un test de dépistage de drogues dans l'urine. Il faut noter que ces tests ne détecteront pas les cannabinoïdes synthétiques, Spice par exemple, et les cannabinoïdes pharmaceutiques, comme le nabilone.

L'Enquête nationale sur le cannabis de Statistique Canada a révélé qu'à la fin de 2018, 11 pour cent des femmes et 19 pour cent des hommes de plus de 15 ans étaient des consommateurs de cannabis. Près de la moitié d'entre eux utilisaient le cannabis à des fins thérapeutiques et 70 pour cent des consommateurs à des fins médicales déclaraient en consommer quotidiennement<sup>119</sup>. La forte proportion d'utilisateurs quotidiens chez les Canadiens qui ont recours au cannabis à des fins médicales souligne à quel point il est nécessaire que les fournisseurs de soins primaires en viennent à se sentir à l'aise de discuter avec leurs patients des possibles toxicités à long terme du cannabis, de réduction des méfaits et de stratégies de prévention des effets indésirables. Ces discussions devraient mener à la prise de décisions éclairées et à une analyse plus approfondie de la façon de réduire au minimum les conséquences négatives pour les individus et la société.

Pour le moment, la meilleure approche semble être de maintenir un indice de suspicion élevé à l'égard des toxicités chroniques les plus souvent rapportées concernant le cannabis et d'aviser les patients des possibles effets à long terme de sa toxicité. Il est recommandé de dépister, au cas par cas, les effets toxiques les plus pertinents du cannabis chez tous les consommateurs réguliers les plus à risque (femmes enceintes, personnes âgées, jeunes de moins de 25 ans, patients qui prennent des doses élevées et patients qui déclarent des pratiques non sécuritaires). Il peut être utile de discuter des risques des différents produits et des différentes méthodes de consommation. Certaines formulations, comme l'ambre de cannabis (*shatter*) et les autres extraits concentrés, peuvent avoir une teneur très élevée en THC. Elles sont également associées au tamponnage, une méthode de consommation susceptible de présenter davantage de risques que le vapotage ou l'ingestion.

Un bref résumé, par système, des plus récentes revues systématiques et non systématiques portant sur la consommation prolongée de cannabis et de cannabinoïdes est présenté ci-après. Certaines situations spéciales, comme le syndrome d'hyperémèse cannabinoïde, sont aussi présentées pour faciliter les discussions avec les consommateurs réguliers de cannabis et aider à les reconnaître dans la pratique courante.

### **Cancer**

Il n'existe aucune donnée clinique tendant à démontrer les bienfaits anticancer du cannabis. D'autre part, certaines études ont révélé de faibles associations avec le risque de développer un cancer. Par exemple, une petite étude cas-témoins (403 patients) a révélé que chaque joint-année d'inhalation de marijuana est associé à une augmentation du risque relatif (RR) de 1,08 (IC à 95 % : 1,02 à 1.15)<sup>120</sup>. Cependant, les effets sont irréguliers et légers et/ou basés sur des recherches dont le risque de biais est très élevé, ce qui laisse

planer des doutes concernant les effets du cannabis inhalé sur le développement du cancer<sup>121</sup>.

### **Santé pulmonaire**

Cinq revues systématiques ont été évaluées pour déterminer l'impact du cannabis sur la santé pulmonaire<sup>121,122,123,124,125</sup>. Les résultats sont généralement présentés de façon descriptive, non regroupée<sup>121,122,123,125</sup>. Bien que des études de cohortes prospectives soient préférables, certaines revues allaient jusqu'à inclure des études de cas et des séries de cas<sup>121,122,123,125</sup>.

Une revue systématique regroupait les données et incluait des études observationnelles de conception transversale ou supérieure, et offrait donc la base la plus fiable pour les recommandations<sup>124</sup>. Des données probantes de faible niveau indiquent une association entre la consommation de cannabis et la toux (RR 2,0), la production d'expectorations (RR 3,8) et la respiration sifflante (RR 2,8). Même s'il existe un risque accru de MPOC (RR 2,28, IC à 95 % : 0,68 à 7,72), il n'est pas statistiquement significatif, et les données probantes sont jugées insuffisantes. Bien que contradictoires, les autres revues systématiques ont souvent signalé des problèmes potentiels similaires.

### **Santé cardiovasculaire**

L'inhalation de cannabis semble être associée à des altérations hémodynamiques plus aiguës sur le plan cardiovasculaire, y compris une accélération du rythme cardiaque et/ou des palpitations qui peuvent être suivies d'hypotension orthostatique. L'association avec un risque accru d'ischémie cardiaque, d'arythmie ou de mort subite demeure discutable<sup>126</sup>. Une autre revue soulevait diverses préoccupations<sup>77</sup>, en particulier pour la consommation de cannabis en cas de cardiopathie instable, tandis qu'une autre indiquait que les données probantes sont insuffisantes pour déterminer si le cannabis fait augmenter le risque cardiovasculaire<sup>121</sup>. La Société canadienne de cardiologie recommande que les futurs greffés cardiaques s'abstiennent d'inhaler du cannabis (fumer ou vapoter) pendant six mois<sup>127</sup>. Nous recommandons que les médecins fassent preuve de la plus grande prudence en présence d'angine instable, d'insuffisance cardiaque congestive, d'instabilité hémodynamique post-chirurgie et d'autres situations cliniques difficiles sur le plan hémodynamique qui devraient être considérées comme des contre-indications temporaires pour toute forme de consommation de cannabis.

### **Santé neuropsychiatrique**

De multiples changements structurels, fonctionnels et chimiques observés au niveau du cerveau<sup>122</sup> ont été associés à la consommation de cannabis.

Une consommation fréquente de cannabis et le fait de commencer à en consommer à un jeune âge sont associés à des effets neuropsychiatriques indésirables plus néfastes. Cela pourrait notamment entraîner une diminution de la capacité d'apprendre et de retenir de nouvelles informations (diminution moins importante dans le cas de doses thérapeutiques et à l'âge adulte), une diminution de l'attention et de la vigilance, et certains effets sur la mémoire et la fonction cognitive. Une revue de 2016 indiquait que, même lorsqu'ils ne sont pas intoxiqués, les gros consommateurs de cannabis obtenaient des scores inférieurs à ceux des non-consommateurs à des tests mesurant la fonction neuropsychologique, y compris la fonction exécutive, l'attention, l'apprentissage et la mémoire, les capacités motrices et l'habileté verbale. Cependant, ces différences sur le plan de la performance entre gros consommateurs de cannabis et non-consommateurs disparaissaient lorsque les

consommateurs de cannabis s'abstenaient d'en consommer pendant au moins un mois. Le niveau de consommation de cannabis, l'âge au moment de la première consommation et la durée de l'abstinence peuvent influencer sur la sévérité des effets neuropsychiatriques indésirables découlant d'une consommation intensive et sur la durée de ces effets après une période d'abstinence<sup>8</sup>. Pour ce qui est de la consommation de cannabis chez les adolescents, le plus inquiétant, ce sont les multiples effets neurotoxiques persistants<sup>128</sup>.

La présence de CBD peut avoir un effet protecteur contre certains effets neuropsychiatriques négatifs du THC, tel qu'il est noté à la recommandation 3. La consommation régulière de cannabis à forte teneur en THC est associée à un risque accru de troubles liés à la dépression et à l'anxiété, d'idéation suicidaire et de manie<sup>116,121,129</sup>.

### **Motivation**

On parlait déjà du phénomène du syndrome amotivationnel associé à la consommation de cannabis au 19<sup>e</sup> siècle<sup>8</sup>. La littérature décrit une constellation de symptômes, dont les suivants : apathie, anhédonie, réduction des activités orientées vers un objectif, piètre fonctionnement global et difficultés d'apprentissage. La fréquence, la durée et le début précoce de la consommation sont les principaux prédicteurs. À l'heure actuelle, suffisamment de données pathophysiologiques appuient cette description chez les gros consommateurs et/ou les consommateurs réguliers. La prévalence du trouble lié à l'usage du cannabis pour l'ensemble des consommateurs est d'environ 9 pour cent, et elle semble être associée à une diminution de la motivation à l'égard des activités non liées à la drogue, comme obtenir un diplôme d'études secondaires ou poursuivre des études collégiales<sup>8,122</sup>.

### **Psychose et schizophrénie**

Plusieurs études de cohortes ont examiné l'association entre la consommation de cannabis et la schizophrénie/la psychose. Une revue portait sur 12 études de cohortes incluant 591 à 50 053 patients suivis sur une période d'un à 35 ans. Les auteurs ont noté que les personnes qui avaient consommé du cannabis 50 fois ou plus étaient six fois plus susceptibles de développer une schizophrénie<sup>130</sup>. L'analyse de la plus importante des études de cohortes qui ont fait l'objet de la revue a révélé que le risque absolu de développer une schizophrénie sur une période d'environ 30 ans était de 0,7 pour cent chez les personnes qui n'avaient jamais consommé de cannabis, de 1,5 pour cent chez les personnes qui en avaient consommé au moins une fois et de 4,2 pour cent chez celles qui en avaient consommé 50 fois ou plus<sup>131</sup>. Deux revues systématiques ont donné des résultats similaires, les consommateurs réguliers présentant un risque accru avec un rapport de cotes corrigé de 2,09 (IC à 95 % : 1,54 à 2,84)<sup>80</sup> ou un rapport de cotes non corrigé de 3,90 (IC à 95 % : 2,84 à 5,34)<sup>132</sup>. Chez les patients ayant des antécédents de psychose, la consommation continue est associée à un risque accru de récurrence et de séjours prolongés à l'hôpital<sup>133</sup>. Il s'agit de résultats observationnels, et les effets sont réduits (mais pas éliminés) après ajustement des facteurs confusionnels<sup>134</sup>. Même si les causes de la schizophrénie et de la psychose sont multifactorielles, le cannabis est associé à ces affections et peut jouer un rôle dans leur développement.

### **Syndrome d'hyperémèse cannabinoïde**

Bien que le syndrome d'hyperémèse cannabinoïde (SHC) apparaisse fréquemment dans la littérature depuis vingt ans, il continue de poser d'importantes difficultés sur le plan du diagnostic et de la prise en charge. On conseille aux médecins de très vite soupçonner un

SHC chez les consommateurs réguliers ou quasi réguliers de cannabis qui souffrent de vomissements récurrents.

Une revue systématique a permis de cerner 14 caractéristiques principales du SHC, dont sept sont plus fréquemment signalées : « antécédents de consommation régulière de cannabis de quelque durée que ce soit (100 %), nausées et vomissements cycliques (100 %), disparition des symptômes après avoir cessé de consommer (96,8 %), bains chauds compulsifs qui soulagent les symptômes (92,3 %), prédominance masculine (72,9 %), douleurs abdominales (85,1 %) et consommation au moins hebdomadaire de cannabis (97,4 %) <sup>135</sup> ». Dans les cas graves, le SHC peut mener à la déshydratation, à l'insuffisance rénale aiguë et à un déséquilibre électrolytique sévère. Le traitement est principalement symptomatique et dépend de la gravité du syndrome (solutés intraveineux, antagonistes de la dopamine, applications de crème à base de capsaïcine sur l'abdomen et bains chauds). Le meilleur traitement est de cesser la consommation de cannabis, ce qui entraîne la disparition du syndrome dans la plupart des cas, mais pas toujours. Reprendre la consommation entraîne souvent une récurrence du syndrome <sup>135</sup>.

### **Interactions médicamenteuses**

Quand la consommation régulière de cannabis est associée à la prise de plusieurs médicaments, il est recommandé de procéder au dépistage systématique de possibles interactions entre le cannabis et les médicaments. Il est également recommandé d'essayer de déprescrire ou de réduire graduellement les médicaments ayant des propriétés neuro-inhibitrices, analgésiques et hypnotiques. Les autres médicaments ayant des propriétés psychoactives doivent être utilisés avec beaucoup de prudence si les patients consomment ou sont sur le point de commencer à consommer du cannabis, car les interactions médicaments-THC pourraient être particulièrement importantes <sup>136</sup>.

Le THC et le CBD sont tous les deux métabolisés par le système du cytochrome P450, et les métabolites sont excrétés dans les selles et l'urine. Plusieurs interactions médicamenteuses sont possibles avec les inhibiteurs et les inducteurs du système.

Parmi les inducteurs potentiels des cytochromes P450 (qui atténuent les effets du THC), on compte les antifongiques azolés (p. ex., kétoconazole, fluconazole), les inhibiteurs calciques (p. ex., vérapamil, diltiazem), la cimétidine, la ciprofloxacine, le jus de pamplemousse, les antimicrobiens macrolides (p. ex., érythromycine, clarithromycine), les inhibiteurs de protéase, la rifampicine, les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ou ISRS (p. ex., fluoxétine, paroxétine) et, pour le CBD, le tabac <sup>137</sup>.

Parmi les inhibiteurs potentiels du système des cytochromes P450 (qui augmentent les taux de THC), il y a l'amiodarone, la carbamazépine, la cimétidine, le fluconazole, la fluoxétine, la fluvoxamine, le kétoconazole, l'oméprazole et la phénytoïne. À noter que les isoenzymes du cytochrome P450 n'ont pas nécessairement tous les mêmes effets ; certains médicaments sont donc susceptibles d'accentuer ou d'atténuer l'effet du THC.

Ceux qui augmentent les taux de CBD sont, entre autres, la cimétidine, la ciprofloxacine, le diltiazem, l'estradiol, la fluoxétine, la fluvoxamine, le jus de pamplemousse, le lévonorgestrel, l'oméprazole, la quinidine, les ISRS (p. ex., la fluoxétine) et le vérapamil <sup>137</sup>.

Le THC peut faire diminuer les concentrations sériques de certains médicaments, comme la chlorpromazine, la clozapine, la cyclobenzaprine, la duloxétine, l'halopéridol, le naproxène et l'olanzapine. Pour sa part, le CBD peut faire augmenter les concentrations

sériques des antihistaminiques, des antipsychotiques, des antirétroviraux, de l'atorvastatine et de la simvastatine, des benzodiazépines, des bêtabloquants, des inhibiteurs calciques, de la cyclosporine, de l'halopéridol, des macrolides, des opioïdes, des inhibiteurs de la PDE5, des ISRS et des antidépresseurs tricycliques. Les effets dépresseurs du cannabis sur le système nerveux central s'ajoutent à ceux de l'alcool, des barbituriques et des benzodiazépines. Le THC et le CBD entraînent une augmentation des concentrations de warfarine et une élévation du rapport international normalisé (RIN)<sup>138</sup>.

### **Cannabinoïdes synthétiques et utilisation dangereuse**

Les cannabinoïdes synthétiques, inventés à l'origine comme ligands pour la recherche et plus tard modifiés à des fins illicites, ne cessent de se multiplier. Aux États-Unis, on estime qu'ils seraient consommés de façon concomitante avec le cannabis régulièrement obtenu dans 30 à 35 pour cent des cas. Les toxicités cliniquement pertinentes les plus courantes sont les suivantes : tachycardie (~40 pour cent), agitation (~20 pour cent), somnolence, nausées/vomissements, hallucinations, confusion, hypertension, douleur thoracique, diaphorèse, étourdissements/vertiges, maux de tête, paresthésie, tremblements et convulsions (moins de 5 pour cent). Des effets psychotomimétiques, cardiovasculaires, pulmonaires, rénaux et d'autres effets propres au cannabis ont été rapportés. Des cas d'hyperthermie, de rhabdomyolyse, d'hyperglycémie, d'acidose et d'hypokaliémie ont en outre été signalés chez des patients hospitalisés consommant des cannabinoïdes synthétiques. Il y a plus de 30 cas de décès que l'on soupçonne imputables aux cannabinoïdes synthétiques (dysrythmie cardiaque soudaine, convulsions, hypothermie, automutilation)<sup>139,140</sup>. Des symptômes d'intoxication ou de sevrage pourraient se déclencher rapidement, dans les 15 minutes qui suivent l'ingestion. Il n'existe pas de tests de dépistage toxicologique standardisés. Le diagnostic est clinique. Il est conseillé aux médecins de demander périodiquement aux consommateurs de cannabis s'ils consomment également du cannabis synthétique et de leur conseiller de s'en abstenir.

### **Recommandation 12**

**Nous recommandons aux médecins de dépister le syndrome de sevrage du cannabis et, le cas échéant, de l'évaluer et de le traiter (niveau III).**

Entité clinique reconnue dans le DSM-5, le syndrome de sevrage du cannabis se produit dans les sept jours qui suivent la cessation abrupte de la consommation de cannabis (voir l'encadré 3)<sup>17</sup>. La quantité de cannabis consommé, la puissance du THC et la durée de la consommation avant la cessation sont corrélées avec la sévérité du syndrome<sup>141,142,143</sup>. Après 45 jours, la structure du sommeil et les rêves reviennent à la normale<sup>63,141,143</sup>.

Comme le DSM-5 ne définit pas l'intensité du sevrage, les médecins peuvent se fier à leur jugement clinique pour en déterminer la sévérité, bien que des échelles proposées pour définir la sévérité du syndrome de sevrage du cannabis aient été publiées<sup>142,144</sup>.

La combinaison du cannabis avec la dépendance au jeu, une affection médicale/psychiatrique comorbide et la consommation de tabac ou d'autres substances, comme la cocaïne, les stimulants et l'alcool, aggravent le syndrome de sevrage et est associée à de moins bons résultats<sup>141,142,144,145,146</sup>. Pour la majorité des patients, la gravité du syndrome de sevrage est légère, et ces patients peuvent être traités en consultation externe<sup>144</sup>.

### Encadré 3. Sevrage du cannabis : symptômes et critères diagnostiques (DSM-5)

Critère A : Cessation d'une consommation du cannabis qui a été importante et prolongée

Critère B : Au moins trois des signes et symptômes suivants se développent plusieurs jours après la cessation :

- a) Irritabilité, colère ou agressivité
- b) Nervosité ou anxiété
- c) Difficulté de sommeil
- d) Diminution de l'appétit ou perte de poids
- e) Agitation
- f) Humeur dépressive
- g) Au moins un des symptômes physiques suivants causant une gêne importante : douleur abdominale, tremblements, sueurs, fièvre, frissons ou maux de tête

Critère C : Les signes ou symptômes du critère B causent une détresse significative ou une altération significative du fonctionnement dans les domaines sociaux, professionnels ou autres.

Critère D : Les signes ou les symptômes ne sont pas attribuables à une autre affection médicale et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental.

Reproduit avec la permission de l'American Psychiatric Association  
American Psychiatric Association. *DSM-5, manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. Elsevier Masson. 2015.

En général, le syndrome de sevrage du cannabis n'est pas associé au syndrome d'hyperémèse cannabinoïde. Il n'y a pas corrélation entre le syndrome de sevrage du cannabis et les nausées<sup>144</sup>. Si des symptômes plus sévères sont observés, comme des convulsions, de l'hypertension ou des vomissements persistants, l'agent étiologique pourrait bien être un cannabinoïde synthétique<sup>147</sup>.

Le genre, les problèmes de santé, la fréquence et le niveau de consommation et la puissance du THC sont reconnus comme des facteurs ayant une incidence sur la sévérité du syndrome de sevrage du cannabis<sup>63,142,144,146,148,149,150,151</sup>. Cependant, des affections comme le TDAH ne font pas augmenter le risque<sup>152</sup>.

Le processus de sevrage du cannabis suit normalement deux trajectoires différentes : type A et type B<sup>141,144,146</sup>. Dans le type A, les symptômes atteignent leur maximum d'intensité entre le 2<sup>e</sup> et le 6<sup>e</sup> jour, puis diminuent. Dans le type B, les symptômes diminuent dès le début de l'abstinence, sans atteindre un maximum plus tard.

#### Traitement du syndrome de sevrage du cannabis

La plupart des consommateurs de cannabis consomment un produit à forte puissance et ceux qui ont tenté à répétition de cesser de consommer ont tendance à éprouver des symptômes de sevrage plus pénibles<sup>151,153</sup>. Personnaliser les traitements de manière à cibler les symptômes de sevrage peut améliorer les résultats<sup>154</sup>.

On traite principalement le syndrome de sevrage du cannabis de façon symptomatique. Selon une revue Cochrane, il existe des preuves raisonnables à l'appui du recours à une intervention psychologique<sup>155</sup>. En milieu clinique, on a souvent recours à la thérapie de

groupe, à la thérapie cognitivo-comportementale, à des programmes en 12 étapes, à la thérapie comportementale dialectique et à d'autres approches similaires pour traiter le syndrome de sevrage du cannabis. Les symptômes de sevrage, les affects négatifs et la consommation de cannabis par des pairs sont associés à des rechutes<sup>156</sup>. Le yoga et l'entraînement aérobique peuvent calmer les états de manque, mais d'autres études sont nécessaires<sup>156,157</sup>.

### **Médicaments**

Le sevrage du cannabis a de nombreux symptômes en commun avec le sevrage de la nicotine<sup>142,158</sup>. Les éléments de preuve sont encore incomplets concernant toutes les pharmacothérapies examinées pour traiter le syndrome de sevrage du cannabis, et dans le cas de bon nombre de résultats, la qualité des données probantes était faible ou très faible. Les conclusions indiquent que les antidépresseurs de type ISRS, les antidépresseurs à double action, l'atomoxétine, le bupropion et la bupirone sont probablement peu utiles dans le traitement de la dépendance au cannabis. Les cannabinoïdes pharmaceutiques peuvent être utiles pour le sevrage du cannabis<sup>158</sup>. Cependant, comme les données probantes sur leur efficacité sont limitées, les préparations à base de THC doivent encore être considérées comme expérimentales, même si elles ont démontré certains effets positifs sur les symptômes de sevrage et les états de manque. Les données probantes pour l'anticonvulsif gabapentine<sup>159</sup> (1200 mg par 24 heures), la N-acétylcystéine et l'ocytocine sont faibles, mais ces médicaments valent également la peine d'être étudiés davantage<sup>160</sup>. La perturbation du sommeil est courante pendant le sevrage<sup>161</sup>; la mirtazapine peut être utilisée pour soulager les symptômes dépressifs et améliorer le sommeil<sup>162</sup>, mais les médicaments ototoxiques doivent être évités en raison de leurs risques de dépendance. Voir l'annexe 2.

## **Stratégies de prévention des méfaits**

### **Recommandation 13**

**Nous recommandons de donner aux patients qui consomment du cannabis les conseils et les renseignements suivants (niveau III) :**

- **Attendre au moins six heures avant de prendre le volant après l'inhalation**
- **Attendre au moins huit heures avant de prendre le volant après l'ingestion orale**
- **S'ils consomment quotidiennement, leur taux sérique de THC peut dépasser les limites légales permises, même s'ils n'ont pas l'impression que leurs facultés sont affaiblies**
- **Combiner le cannabis et l'alcool augmente considérablement les risques et doit être évité**
- **Les recommandations qui précèdent s'appliquent à la conduite normale d'un véhicule avec un permis de classe 5 ; les limites et le temps avant de prendre le volant peuvent augmenter pour d'autres classes de permis de conduire ou pour d'autres activités critiques sur le plan de la sécurité**

Les patients doivent comprendre qu'il y a des risques liés à la conduite de véhicules, dont deux en particulier : le risque de collision entre véhicules et le risque de conséquences juridiques. Il a été démontré que chez le consommateur occasionnel, le cannabis a un effet d'altération de la performance dans des tâches liées à la conduite, effet qui dure au moins cinq heures après la consommation<sup>163</sup>. Une certaine tolérance envers ces effets se développe probablement au fil du temps, mais l'affaiblissement des facultés varie beaucoup chez les consommateurs chroniques de cannabis<sup>164</sup>. En même temps, la

concentration de THC dans le sang restera positive plus longtemps chez le consommateur chronique que chez le consommateur occasionnel, ce qui signifie que le taux sanguin de THC peut dépasser les limites acceptées en vertu des lois fédérales<sup>165</sup>.

La recommandation 13 devait être modifiée dans la présente édition pour trois raisons. Premièrement, les données probantes évoluent et indiquent que l'affaiblissement des facultés peut durer plus longtemps qu'on le croyait. Deuxièmement, les recommandations précédentes (p. ex., « attendre huit heures avant de prendre le volant si le patient est euphorique ») dépendent de la capacité des patients à auto-évaluer leur état euphorique et, par conséquent, leur capacité de conduire. Comme aucune donnée probante ne laisse croire que les consommateurs de substances, quelles qu'elles soient, puissent évaluer précisément l'affaiblissement de leurs facultés, rien n'appuie cette recommandation. Finalement, une limite légale a été fixée et elle devrait être reflétée dans les recommandations (voir l'encadré 4).

### **Le problème**

Il arrive très fréquemment que les gens conduisent après avoir consommé du cannabis médicinal. Dans une étude portant sur 790 patients prenant du cannabis médicinal, 56 pour cent d'entre eux ont reconnu avoir pris le volant dans les deux heures suivant la consommation, 50 pour cent ont dit avoir conduit alors qu'ils étaient un peu « gelés » et 21 pour cent ont déclaré avoir conduit alors qu'ils étaient très « gelés »<sup>166</sup>.

Selon une méta-analyse portant sur neuf études observationnelles, la consommation de cannabis est associée à un quasi-doublement des risques de blessures ou de décès causés par des collisions entre véhicules, avec un ratio d'incidence approché de 1,92 (IC à 95 % : 1,35 à 2,73)<sup>167</sup>. D'autres chercheurs ont obtenu des estimations de risque similaires avec le cannabis<sup>168,169,170</sup>. D'autres ont également conclu que, combiné à l'alcool, le cannabis présente un dangereux risque synergétique<sup>169,170</sup>. Et quand on s'intéressait spécifiquement à la combinaison cannabis-alcool, le risque augmentait, avec un ratio d'incidence approché de 6,4 (IC à 95 % : 5,2 à 7,9)<sup>170</sup>.

### **Preuves de l'affaiblissement des facultés**

Des études de laboratoire ont confirmé que même des petites quantités de THC peuvent altérer la cognition et l'attention. Des doses de 12 à 20 mg (1 à 3 pour cent de THC) ont causé une augmentation du temps de réaction et une diminution de la coordination motrice et de la mémoire à court terme, et elles ont produit une distorsion temporelle et affaibli les capacités d'attention partagée et de prise de décision dans des situations qui évoluent rapidement<sup>171</sup>. Les études laissent penser qu'il existe une relation dépendante de la dose entre la concentration sérique et la détérioration générale de la sécurité de conduite et de la fonction cognitive/motrice lors de la conduite chez les consommateurs occasionnels. Dans une étude sur simulateur de conduite à laquelle participaient de jeunes bénévoles en santé, la durée de l'affaiblissement des facultés a été d'au moins cinq heures après l'inhalation de 100 mg de cannabis à 12,9 pour cent de THC. Comme l'évaluation a pris fin après cinq heures, il est cependant difficile de déterminer quand l'affaiblissement a cessé<sup>163,172</sup>.

De multiples facteurs influent sur l'affaiblissement des facultés, incluant le mode de consommation, l'âge et la combinaison avec l'alcool. Par exemple, une étude a documenté des incidences chroniques plus importantes sur les fonctions exécutives chez les consommateurs âgés de 35 à 50 ans<sup>173</sup>. On sait qu'un degré de tolérance se développe

chez les consommateurs fréquents (soit quatre fois par semaine ou plus)<sup>174</sup>, mais l'affaiblissement des facultés est très variable chez les consommateurs réguliers<sup>175</sup>.

Une récente étude sur simulateur portant sur 15 consommateurs chroniques et 15 consommateurs occasionnels a montré que la durée entre l'inhalation du cannabis et l'affaiblissement maximal des facultés est la même, que l'on soit un consommateur chronique ou occasionnel : environ cinq heures. Les effets étaient plus marqués et duraient plus longtemps chez les consommateurs occasionnels : une amélioration des facultés de 50 pour cent par rapport à l'affaiblissement maximal se produisait après huit heures chez les consommateurs chroniques et après 13 heures chez les consommateurs occasionnels<sup>176</sup>. Une étude similaire a conclu qu'entre deux et six heures après l'inhalation, le THC causait le même degré d'affaiblissement des facultés qu'une alcoolémie de plus de 0,5 mg/mL<sup>172</sup>.

Il est évident que le degré d'affaiblissement des facultés augmente de façon plus importante si l'on combine cannabis et alcool que si l'on consomme uniquement l'un ou l'autre. Selon une étude sur simulateur de conduite contrôlée par placebo à laquelle participaient 18 consommateurs occasionnels de cannabis, combiner une faible dose d'environ 14 mg avec une alcoolémie de 0,04 causait un affaiblissement grave des facultés<sup>177</sup>.

Plusieurs auteurs insistent sur le fait que les risques d'affaiblissement maximal des facultés, de conduite avec facultés affaiblies et de blessures causées par une collision sont plus élevés quand la consommation de cannabis est combinée à l'alcool<sup>166,171</sup>. Il est donc urgent de mettre en œuvre des efforts de prévention axés sur la consommation combinée de cannabis et d'alcool<sup>178</sup>.

### **Méthode de consommation**

La plupart des études sur l'affaiblissement des facultés portent sur des sujets qui fument ou vapotent des produits du cannabis, d'où le peu de données pour orienter les décisions concernant les produits comestibles. Une étude a tenté de combler cette lacune en mesurant les taux sériques et salivaire, les effets cognitifs subjectifs et la performance cognitive objective chez 18 sujets ayant consommé des brownies contenant une dose standardisée de cannabis (jusqu'à 50 mg de THC), après un petit déjeuner standard à faible teneur en gras et aucune collation afin de limiter la variabilité de l'absorption. Avec la consommation orale, les pics sériques étaient inférieurs à ceux auxquels on aurait pu s'attendre par voie d'inhalation (moins de 5 ng/mL), mais ils ne revenaient au niveau normal que 20 heures après l'ingestion. Malgré les faibles taux sériques, les participants ont déclaré que le cannabis avait des effets subjectifs marqués et que l'affaiblissement de leurs facultés se résorbait lentement — jusqu'à huit heures après l'ingestion. On a mis fin aux essais avant la résorption complète des effets cognitifs et des modifications d'humeur liés au cannabis<sup>179</sup>.

### **Évaluation des taux sériques**

Même si les taux sériques de THC ne sont pas des marqueurs précis de l'affaiblissement des facultés à un moment donné, associer l'affaiblissement des facultés et les taux de THC présente un intérêt sur le plan juridique. Plusieurs chercheurs ont noté que souvent, les taux sériques/concentrations de THC ne sont pas corrélés avec l'affaiblissement des facultés<sup>171</sup>, la durée des effets subjectifs dans certaines études se prolongeant au-delà du point où les taux sériques descendent, tandis que d'autres études ont démontré un affaiblissement minimal alors que les taux sériques restaient élevés. Se basant sur une revue de la littérature souvent contradictoire, la Coalition canadienne des politiques sur les

drogues a conclu qu'un taux sérique de 7 à 10 ng/mL était le point au-delà duquel on considère que les facultés sont affaiblies<sup>180</sup>. Cependant, il est à noter que d'autres chercheurs ont constaté que des taux sériques de 2 à 5 ng/mL causent un affaiblissement important<sup>172</sup>. Le THC demeure détectable dans le sang des consommateurs chroniques au moins 24 heures après l'inhalation<sup>176</sup>.

Il est à noter qu'en vertu des lois fédérales canadiennes, la limite de concentration sérique de THC autorisée est de 2 ng/mL avant que des sanctions ne s'appliquent (voir l'encadré 4). Pour une concentration sérique de THC de 2 à 5 ng/mL, une amende maximale de 1000 \$ s'applique. Quand la concentration est supérieure à 5 ng/mL (ou est de 2,5 ng/mL et combinée à une alcoolémie de 0,05), une amende minimale de 1000 \$ s'applique pour la première offense, et les infractions subséquentes sont assorties d'une peine d'emprisonnement<sup>181</sup>. Bien qu'à l'heure actuelle, ce ne soit pas toutes les provinces et tous les territoires du Canada qui se basent sur les concentrations sériques de THC pour tenter des poursuites pour conduite avec facultés affaiblies par le cannabis, il est à noter que, selon des études, de faibles doses de THC (500 mg de cannabis contenant 6,7 pour cent de THC) font augmenter les concentrations sériques au-delà de 50 ng/mL (plus élevées si combinées à l'alcool)<sup>177</sup>.

#### **Encadré 4. Sanctions pour conduite avec facultés affaiblies en vertu des lois fédérales**

##### **Cannabis seul**

Concentrations sériques de THC de 2 à 5 ng/mL = amende maximale de 1000 \$

Concentrations sériques de THC > 5 ng/mL = même que pour la combinaison THC/alcool

##### **Cannabis (> 2,5 ng/mL) et alcool (alcoolémie > 0,05 %)**

Première infraction : amende minimale de 1000 \$

Deuxième infraction : 30 jours de prison minimum

Infractions subséquentes : 120 jours de prison minimum

Certaines administrations prévoient utiliser le dépistage par fluides buccaux comme mesure substitutive au taux sérique. Même si les fluides buccaux sont des marqueurs fiables d'une consommation récente de cannabis, ils ne correspondent pas nécessairement aux taux sériques, et aucune bonne étude n'établit de lien entre le taux dans les fluides buccaux et l'affaiblissement des facultés<sup>139</sup>. On n'a trouvé aucune étude tentant de prouver un lien direct entre l'affaiblissement des facultés par le cannabis, les taux sériques de THC ou les résultats des tests de salive et la culpabilité dans les collisions entre véhicules.

##### **Limites**

Comme pour les autres aspects de la recherche sur le cannabis, les recherches utilisées ici sont limitées par la taille réduite des échantillons et l'hétérogénéité des populations étudiées.

Beaucoup d'études ont évalué l'affaiblissement des facultés sur une période de temps limitée (p. ex., cinq heures)<sup>163</sup> et, dans bien des cas, l'affaiblissement était constaté jusqu'au dernier point dans le temps couvert par l'évaluation. Les études futures devraient prévoir d'évaluer les consommateurs jusqu'à ce que l'affaiblissement des facultés se résorbe (12 heures ou plus).

Il est évident que beaucoup d'usagers de cannabis préfèrent le consommer par voie orale (produits comestibles), mais les données probantes sont minces concernant le degré et la durée de l'affaiblissement des facultés et l'utilité du dosage sérique et salivaire. D'autres études sont nécessaires afin de mieux encadrer la conduite d'un véhicule après la consommation de cannabis par voie orale.

Finalement, il existe peu de données probantes pour démontrer que les résultats des études sur la conduite avec facultés affaiblies par le cannabis réalisées sur simulateur sont en corrélation avec ceux des études sur la conduite en situation réelle ou avec la culpabilité dans le cas de collisions de véhicules à moteur. Ce sont des questions importantes qui demeurent encore sans réponse.

#### **Recommandation 14**

**Nous suggérons aux médecins d'avoir recours à des stratégies de réduction des méfaits lorsqu'ils autorisent le traitement par le cannabis pour des patients. Il est conseillé de discuter de ces stratégies avec les patients (niveau III).**

Les patients ne sont peut-être pas conscients que, comme pour n'importe quel autre traitement, il est important de suivre les recommandations posologiques du cannabis. Pour certaines formes, comme l'ambre de cannabis et d'autres extraits, les concentrations de THC peuvent être beaucoup plus élevées que pour d'autres. De plus, certaines voies d'administration sont plus sûres et plus précises que d'autres.

Par exemple, il semble plus sécuritaire de vaporiser le cannabis que de le fumer (combustion), car la vapeur contient moins d'éléments toxiques<sup>175</sup>. Cependant, de nouvelles données donnent à penser que le cannabis vaporisé n'est peut-être pas aussi sécuritaire qu'on l'espérait. Dans le résumé des données de l'étude EVALI (*Electronic cigarette or Vaping product Associated Lung Injury*) qui faisait mention de 48 décès, le THC (ou les produits contenant du THC) était associé à 80 pour cent des lésions pulmonaires s'étant soldées par une hospitalisation<sup>182</sup>. L'acétate de vitamine E pourrait être la substance toxique impliquée dans les cas liés au THC. Le cannabis vaporisé a été évalué dans le cadre d'études cliniques<sup>183</sup>. Quoi qu'il en soit, il est important d'informer les patients que la sédation et le déficit cognitif font partie des possibles effets secondaires du cannabis, et que ceux-ci peuvent compromettre leur sécurité<sup>184</sup>.

La recommandation 13 porte sur la sécurité liée aux activités demandant de la vigilance et de la coordination. Il est important de commencer lentement le traitement, en augmentant jusqu'à l'atteinte d'une dose efficace stable.

On conseille aux médecins de remettre des documents informatifs aux patients intéressés par un traitement par le cannabis. L'approche générale en matière de stratégies de réduction des méfaits s'applique également au cannabis. Plusieurs importants principes ont été adaptés à partir de l'énoncé de position sur le cannabis médicinal publié en 2019 par la Société canadienne de rhumatologie<sup>185</sup> et des *Recommandations canadiennes pour l'usage du cannabis à moindre risque*<sup>39</sup>. Les recommandations adaptées sont présentées ci-après, à l'encadré 5.

Il est recommandé d'utiliser une approche de réduction des méfaits non stigmatisante dans la mesure du possible. Si le médecin estime que les risques associés au cannabis médicinal l'emportent sur ses avantages, il ne doit pas hésiter à refuser d'autoriser son utilisation.

## Encadré 5. Stratégies de réduction des méfaits

1. Nous recommandons de reconnaître et documenter les demandes d'autorisation de cannabis médicinal faites par les patients ainsi que leurs pratiques d'automédication.
2. Pour amorcer le traitement au cannabis médicinal, nous suggérons un processus de prise de décision partagée. Les patients pourraient être informés que certaines données publiées appuient la consommation de cannabis médicinal en association avec les thérapies conventionnelles ; cependant, les données probantes sont insuffisantes pour appuyer son utilisation comme seule approche thérapeutique pour quelque affection que ce soit.
3. Quand ils amorcent un traitement au cannabis médicinal, nous recommandons aux médecins d'établir des objectifs de traitement précis et réalistes. Par exemple : une amélioration du fonctionnement quotidien et une diminution de la polypharmacie (en particulier de la consommation d'opioïdes et de déprimeurs du système nerveux central).
4. Nous recommandons de documenter :
  - a) Une évaluation adéquate de la ou des affections traitées.
  - b) La présence/l'absence de troubles liés à la consommation de substances.
  - c) Les facteurs de risques : p. ex, antécédents individuels/familiaux de psychose, de schizophrénie, de trouble bipolaire et de problèmes cardiaques et/ou pulmonaires, état d'immunosuppression, grossesse/risque de grossesse, prise concomitante de médicaments, type d'activités courantes (utilisation de machinerie, conduite d'un véhicule, etc.)
5. Nous suggérons de discuter des risques d'effets indésirables et des bienfaits potentiels en fonction des objectifs et des vulnérabilités du patient.
6. Les préparations, les voies d'administration et le dosage pourraient être négociés en fonction de leur profil d'innocuité relatif (topique > ingéré > inhalé > fumé — en reconnaissant que les données probantes sont limitées pour certaines voies d'administration, en particulier la voie topique). Lorsque c'est possible, privilégier les produits qui contiennent une proportion plus élevée de CBD par rapport au THC, en particulier pendant les heures d'éveil.
7. Nous recommandons que la dose totale initiale pour la consommation d'huile de cannabis n'excède pas 2 g/jour. Pour le cannabis inhalé (et fumé), une dose initiale de 0,5 g/jour est suggérée. Nous recommandons d'utiliser la plus petite dose efficace et de maintenir la dose quotidienne maximale totale à 5 g/jour ou moins.
8. Le cannabis médicinal peut être utilisé régulièrement et/ou au besoin.
9. Nous recommandons de prévoir des visites de suivi aux quatre à huit semaines après le début du traitement et au besoin, et ensuite tous les trois mois quand la dose est stable.
10. Pour les consommateurs réguliers de cannabis, nous recommandons de prévoir des réévaluations périodiques de l'efficacité du traitement et la possibilité de réduire graduellement les doses.
11. Nous suggérons d'évaluer et de documenter les possibles interactions médicamenteuses ou interactions médicaments-substances à chaque visite.
12. Le cannabis médicinal ne doit pas être utilisé pour des patients de moins de 25 ans ni pour des patientes enceintes. Nous recommandons la prudence lors de son utilisation pour des patients âgés.
13. L'usage de cannabis récréatif doit être réduit et/ou cessé si c'est possible. La consommation de cannabis synthétique doit être évitée.

14. Nous recommandons d'informer les patients de la nécessité d'éviter/de réduire au minimum les pratiques risquées : tabagisme, mélange avec le tabac ou l'alcool (et autres substances psychotropes), inspiration profonde avec rétention de la fumée, produits à forte teneur en THC (incluant les concentrés), tamponnage, etc.

Traduit, adapté et reproduit avec la permission du *Journal of Rheumatology* et du Centre de toxicomanie et de santé mentale.

Fitzcharles M et coll. *J Rheumatol.* 2019;46:532.

CAMH. *Recommandations canadiennes pour l'usage du cannabis à moindre risque (RUCMR).*

Centre de toxicomanie et de santé mentale ; 2017.

## Communication avec les patients et les consultants

### Recommandation 15

**Le médecin qui autorise le cannabis pour une indication clinique en particulier doit être la principale personne responsable des soins concernant cette affection et du suivi régulier du patient (niveau III).**

La fragmentation des soins n'est jamais souhaitable. Plusieurs ordres des médecins (voir la recommandation 6) ont recommandé que l'autorisation de cannabis et les soins pour une affection clinique qui comportent un traitement par le cannabis doivent être gérés par le principal fournisseur de soins du patient.

Avant d'orienter un patient vers une clinique, le médecin doit d'abord s'assurer que celle-ci :

- a l'expertise nécessaire pour soigner l'affection médicale ou psychiatrique du patient ;
- évalue systématiquement le patient avant de recommander une intervention thérapeutique ;
- énonce explicitement les politiques en vigueur à la clinique en matière d'indications, de contre-indications et de posologie pour le cannabis ;
- n'est pas en situation de conflit d'intérêt financier, comme le fait d'exiger des frais au patient, ni n'a de liens financiers avec un producteur autorisé de cannabis.

Le médecin traitant doit communiquer au consultant tous les renseignements pertinents sur le plan clinique concernant la consommation de substance du patient, sa santé mentale et ses antécédents en matière de douleur. Le consultant doit correspondre avec le médecin traitant relativement à la prise en charge du patient et aux recommandations qui le concernent.

## Posologie

### Recommandation 16

**Étant donné la faiblesse des données étayant un bienfait, les risques connus de l'usage de cannabis ainsi que la possibilité de risques inconnus, nous conseillons aux médecins qui autorisent l'accès au cannabis de « commencer lentement et d'y aller doucement » (niveau III).**

La dose optimale doit soulager la douleur et améliorer la fonction, tout en causant une euphorie ou un déficit cognitif minimal. Il est nécessaire d'ajuster la dose graduellement afin d'en établir l'efficacité et l'innocuité. Cela est d'importance cruciale, car comme l'a

énoncé Santé Canada, même à faible dose, le cannabis à faible teneur en THC peut causer un déficit cognitif pouvant persister jusqu'à 24 heures chez certaines personnes<sup>5,25</sup>.

Ce qui suit est une synthèse de ce que l'on a pu tirer des rares essais contrôlés disponibles sur le cannabis et des écrits médicaux sur les cannabinoïdes pharmaceutiques.

En l'absence de données rigoureuses, il est important d'insister sur l'essai d'autres options thérapeutiques possibles avant d'entreprendre l'essai d'un traitement par le cannabis, de même que sur la nécessité de « commencer lentement et d'y aller doucement », tout en continuant de surveiller la réaction du patient au traitement.

### **Posologie suggérée : Commencer lentement**

Il est beaucoup plus difficile de déterminer une dose sûre et efficace d'herbe de cannabis que d'un produit pharmaceutique. Puisque les usagers emploient différents modes d'administration (inhalation comparativement à la voie orale), la variation de la dose administrée peut être très grande. Une grande variabilité de la dose d'un patient à l'autre a aussi été observée avec les cannabinoïdes pharmaceutiques<sup>171,186</sup>.

Dans le cadre d'un essai, la douleur des sujets a été soulagée avec une inhalation trois fois par jour de cannabis contenant 9,4 pour cent de THC. Une seule inhalation a produit un taux sérique de 45 µg/L, un taux légèrement plus faible que celui associé à l'euphorie (50 à 100 µg/L)<sup>22</sup>.

Les patients qui entreprennent un traitement par le cannabis par inhalation (fumé ou vaporisé) devraient d'abord consommer de très petites quantités d'herbe de cannabis. Les patients mesurent souvent leur « dose » en bouffées ; une inhalation représente donc une façon sensée et intuitive de mesurer la dose. Puisque la quantité de cannabinoïdes varie dans les différents produits à la disposition des patients (les profils de cannabinoïdes diffèrent en fonction de la souche de cannabis), entreprendre le traitement avec une seule inhalation d'une nouvelle souche permet au patient d'explorer tranquillement les effets de la drogue. Il est sage de commencer avec des souches à faible teneur en THC, car le faible pourcentage réduit au minimum les effets cognitifs indésirables ; en outre, les doses plus fortes de THC ne soulagent pas nécessairement mieux la douleur.

Puisque les documents médicaux doivent préciser des quantités pour 30 jours et que l'autorisation entre en vigueur à la date de signature, les patients peuvent commander plusieurs grammes sur une période d'un mois ; ils peuvent se procurer quelques grammes seulement pour les deux premières semaines, puis changer de souche pour les deux autres semaines. Pourvu qu'ils ne dépassent pas la limite permise sur 30 jours et qu'ils puissent collaborer avec le producteur autorisé, les patients ont le choix d'explorer différents profils de THC et de CBD.

Le producteur autorisé pourrait téléphoner au médecin ayant signé l'autorisation afin d'en confirmer les détails. On recommande de demander au producteur autorisé d'émettre un avis lorsque des changements sont apportés à ce que le médecin a autorisé (voir la recommandation 1).

De nombreux patients ont rapporté qu'ils devaient utiliser des quantités plus importantes d'herbe de cannabis pour en faire des jus (c.-à-d. en faisant macérer l'herbe dans un mélangeur avec des liquides) ou des produits comestibles ; cependant, l'information est insuffisante pour étayer ces allégations.

Les calculs suivants sont fournis à titre de considérations pharmacocinétiques préliminaires, en fonction de plusieurs hypothèses.

La quantité de cannabinoïdes actifs administrée au patient qui fait usage d'herbe de cannabis dépend de plusieurs facteurs, dont le contenu en cannabinoïdes de la source et la voie d'administration, de même que des facteurs génétiques et métaboliques liés au patient. De toute évidence, les deux premiers facteurs sont ajustables ; la teneur en THC et en CBD de l'herbe est standardisée par les producteurs autorisés, les médecins doivent suggérer aux patients de commencer avec des concentrations faibles de THC.

La réglementation concernant l'accès au cannabis à des fins médicales fait uniquement référence à l'herbe de cannabis séché, et non à quelque forme que ce soit d'extrait ou de produit comestible oral ; les patients peuvent aussi choisir leur voie d'administration<sup>9</sup>. Ici, le médecin doit faire un choix difficile : l'inhalation peut se faire par vaporisation, un mode au sujet duquel l'information est limitée, par combustion (fumer), ce qui n'est certainement pas idéal, mais demeure le moyen d'auto-administration du cannabis le plus répandu.

Il est utile de se pencher sur certains points généraux concernant ces techniques d'inhalation afin d'orienter les discussions et les décisions :

- D'après les estimations de l'Organisation mondiale de la Santé, un « joint » contient en moyenne 500 mg (0,5 g) d'herbe de cannabis. En revanche, une cigarette contient habituellement 1 g de tabac<sup>187</sup>.
- Selon les études portant sur le cannabis fumé pour le traitement de la douleur neuropathique, les doses efficaces varient de trois inhalations par jour de 25 mg d'herbe de cannabis contenant 9,4 pour cent de THC dans une pipe<sup>22</sup> à neuf inhalations d'un joint de 900 mg d'herbe de cannabis contenant 7 pour cent de THC<sup>18,19</sup>. Cela se reflète dans les données actuelles qui étayent une dose inhalée quotidienne de 100 à 700 mg de cannabis avec une teneur maximale en THC de 9 pour cent.
- Il convient de souligner que l'incidence d'événements indésirables augmente proportionnellement aux taux de THC<sup>22</sup>.

Dans une étude sur le cannabis vaporisé dans le traitement de la douleur neuropathique, la quantité d'herbe placée dans le vaporisateur était de 800 mg et les sujets ont pris entre huit et 12 inhalations dans le sac du vaporisateur sur deux heures<sup>183</sup>. Encore une fois, des effets analgésiques ont été notés à des concentrations faibles de THC et les effets indésirables se sont accrues proportionnellement au taux de THC du cannabis administré.

La plupart des études portant sur la consommation fumée ou vaporisée de cannabis ont eu recours à une procédure d'inhalation normalisée : inhaler lentement pendant 5 secondes, retenir la respiration pendant 10 secondes, puis expirer doucement.

En attendant la publication de plus d'information sur la dose et les systèmes d'administration, ces données rudimentaires peuvent être utilisées pour fournir aux patients les conseils et l'information ci-dessous pour un dosage/usage sécuritaire idéal :

1. Même si l'on s'emploie à élucider l'innocuité du cannabis vaporisé, il peut être conseillé aux patients de penser à vaporiser le cannabis plutôt que le fumer.
2. Ils doivent consommer le cannabis par inhalation dans un endroit bien aéré, privé et calme.

3. L'autorisation de cannabis concerne la teneur en THC efficace la plus faible disponible.
4. Ils doivent commencer un nouveau produit du cannabis avec une seule inhalation lente et attendre d'en ressentir les effets complets.
5. Ils doivent faire plusieurs essais avec une seule inhalation d'un produit en particulier, puis discuter de leur réaction avec leur médecin avant de décider d'augmenter le nombre d'inhalations ou de modifier leur commande auprès du producteur autorisé.
6. Comme avec toutes les drogues psychotropes, les patients doivent connaître les effets sédatifs, euphorisants et modificateurs de l'humeur du cannabis et faire preuve de vigilance à cet égard. Ces effets peuvent survenir et présenter un risque, même à des doses très faibles.
7. Ils doivent prendre en note les effets et leur expérience tout au long du traitement pour faciliter la discussion avec le médecin qui signe l'autorisation et les autres professionnels de la santé.

### **Augmenter la dose : Y aller doucement**

La réglementation concernant l'accès au cannabis à des fins médicales permet aux médecins d'autoriser jusqu'à 5,0 g de cannabis par patient par jour. Cependant, on s'attend à ce que les effets analgésiques surviennent à des doses considérablement plus faibles chez la plupart des patients, et à ce que la limite supérieure de la consommation sûre de cannabis soit de l'ordre de 3,0 g par jour<sup>5</sup>. Même à cette posologie, son usage doit être envisagé exclusivement dans des conditions strictement définies :

- Cette posologie ne doit être appliquée qu'aux utilisateurs expérimentés de cannabis, en aucun cas à des patients n'en ayant jamais consommé.
- Cette posologie ne doit être établie qu'à la suite d'un processus minutieux d'évaluation de la réaction du patient à mesure que la dose est progressivement augmentée, en soupesant les bienfaits analgésiques, l'amélioration de la fonction et la présence ou l'absence d'effets indésirables.

En outre, on conseille fortement aux médecins qui envisagent d'autoriser le cannabis à des doses supérieures à celles étayées par les données probantes actuelles (une dose inhalée de 100 à 700 mg par jour de cannabis dont le contenu en THC ne dépasse pas 9 pour cent) ce qui suit :

- Discuter de la décision d'augmenter la posologie pour approcher ou dépasser les 3,0 g/jour avec un collègue expérimenté en qui ils ont confiance.
- Consigner dans le dossier du patient les raisons d'augmenter la dose.

Même si la réglementation concernant l'accès au cannabis à des fins médicales ne l'exige pas, les médecins doivent préciser le pourcentage de THC sur le document médical de toutes les autorisations d'accès au cannabis, tout comme ils préciseraient la posologie d'un analgésique sur une ordonnance (niveau III).

Les concentrations de THC utilisées dans la plupart des essais contrôlés sur la douleur neuropathique (voir la recommandation 1) variaient de 1 à 9 pour cent. Les médecins doivent savoir que les concentrations de THC dans de nombreuses souches commerciales peuvent s'élever jusqu'à 15 pour cent et aller même jusqu'à 30 pour cent ; ces concentrations pourraient faire augmenter le risque de déficit cognitif, de dépendance, d'accidents de la route et de psychose.

Le document médical doit donc porter la mention « Fournir du cannabis dont la teneur en THC est de 9 pour cent ou moins. Faire parvenir l'information sur le pourcentage en THC contenu dans la souche utilisée directement au cabinet du médecin. Aviser le médecin de tout changement dans la concentration de THC du produit remis au patient. »

Le document autorisant le cannabis médicinal doit préciser, par ailleurs, la quantité quotidienne de cannabis autorisée. Comme indiqué précédemment, la littérature médicale appuie pour le moment une dose quotidienne maximale de 100 à 700 mg de feuilles/bourgeons séchés de cannabis.

Il faut prendre note que la loi fédérale exige que vous **précisiez le poids du produit de cannabis séché** sur le document médical autorisant l'accès au cannabis plutôt que la dose de THC ou de CBD. Alors que 2,5 à 3,0 g par jour est considéré comme une limite maximale appropriée en tant que dose individuelle, de plus grandes quantités pourraient être nécessaires dans le cas des huiles de cannabis. Environ 1,0 g (ou 1 mL ou 1 cc) d'huile de cannabis pourrait nécessiter environ 3,0 à 3,5 g de cannabis séché.

Donc, si votre patient prend trois fois par jour environ 0,3 mL d'huile de cannabis d'un type précis, obtenue d'un producteur autorisé, vous devrez autoriser environ 3,0 g par jour. Rarement un patient aura besoin de 5,0 g à 7,0 g par jour, sauf s'il utilise l'huile de cannabis par voie topique ou la commande de différents producteurs autorisés.

Les fioles sont souvent munies d'un compte-gouttes qui contient environ 1 mL. Ce compte-gouttes est habituellement gradué pour mesurer des doses par paliers de 0,1 mL. Servez-vous du tableau 3 pour évaluer approximativement le poids d'une dose unique en milligrammes (mg) afin de le consigner au dossier du patient et, si votre ordre des médecins l'exige, dans un document médical. Utiliser des milligrammes permet de préciser la dose réelle de CBD et/ou de THC que prend votre patient.

**Tableau 3. Dosage des huiles de cannabis : Utiliser le pourcentage de THC ou de CBD et le volume pour déterminer le dosage en milligrammes (1 millilitre = 1 gramme = 1000 milligrammes d'huile)**

Volume d'huile en mL ou cc (mg de CBD ou THC)	1 % THC ou CBD	5 % THC ou CBD	10 % THC ou CBD	15 % THC ou CBD	20 % THC ou CBD	25 % THC ou CBD
<b>0,2 (200)</b>	2 mg	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg	50 mg
<b>0,3 (300)</b>	3 mg	15 mg	30 mg	45 mg	60 mg	75 mg
<b>0,5 (500)</b>	5 mg	25 mg	50 mg	75 mg	100 mg	125 mg
<b>1 (1000)</b>	10 mg	50 mg	100 mg	150 mg	200 mg	250 mg
<b>10 (10 000)</b>	100 mg	500 mg	1000 mg	1500 mg	2000 mg	2500 mg
<b>20 (20 000)</b>	200 mg	1000 mg	2000 mg	3000 mg	4000 mg	5000 mg
<b>30 (30 000)</b>	300 mg	1500 mg	3000 mg	4500 mg	6000 mg	7500 mg
<b>40 (40 000)</b>	400 mg	2000 mg	4000 mg	6000 mg	8000 mg	10 000 mg
<b>50 (50 000)</b>	500 mg	2500 mg	5000 mg	7500 mg	10 000 mg	12 500 mg
<b>100 (100 000)</b>	1000 mg	5000 mg	10 000 mg	15 000 mg	20 000 mg	25 000 mg

De manière générale, on conseille aux patients de commencer par un très faible volume d'huile de cannabis médicinale à prendre le soir : 0,1 à 0,2 mL. Consommer le cannabis le soir aide à contrer certains de ses effets temporaires, comme la somnolence et l'altération de l'équilibre, le cas échéant. L'effet thérapeutique de l'huile de cannabis médicinale se fait habituellement sentir entre 45 et 90 minutes après l'ingestion et dure de six à huit heures.

La dose en milligrammes doit être augmentée lentement, en fonction des objectifs du patient et de sa tolérance aux effets secondaires initiaux ; cela peut se faire par exemple en ajoutant 0,1 mL tous les deux ou trois jours jusqu'à l'atteinte d'un effet thérapeutique. L'ajustement de la posologie peut prendre quelques semaines.

Pour un prescripteur non expérimenté, il sera plus facile de commencer avec les huiles de CBD pures ou ayant un ratio 1:1 (THC:CBD). Selon l'équilibre entre les effets thérapeutiques et les effets secondaires (qui peuvent tous les deux être plus prononcés avec le THC), il serait souhaitable d'ajuster la dose/proportion de THC. Généralement, si les patients sous dose stable n'ont pas obtenu une amélioration de leurs symptômes après trois mois, le traitement doit être modifié.

**L'autorisation initiale** doit être accordée pour un maximum de trois mois. Lorsque la dose est stable, vous pouvez signer le document médical autorisant le patient à utiliser la même dose quotidienne (en grammes de matière séchée) pendant un an, à moins de dispositions contraires de votre ordre des médecins. Tous les producteurs autorisés acceptent le document fédéral (Santé Canada)<sup>188</sup> en plus de leurs propres formulaires. Cependant, il faut savoir que certains ordres des médecins provinciaux exigent des renseignements additionnels. En Alberta par exemple, vous devez également consigner les indications pour lesquelles le traitement au cannabis est autorisé, la dose de THC et de CBD en milligrammes et la forme posologique (sous forme d'huile, fumé, vaporisé) ; le formulaire doit être soumis directement au Collège des médecins et chirurgiens de l'Alberta et au producteur autorisé<sup>189</sup>. Il est important de bien connaître les exigences de l'ordre des médecins de votre province ou territoire.

## Conclusions

Le CMFC a rédigé ce document d'orientation en réponse à un besoin criant de ses membres qui souhaitaient obtenir de l'aide afin de gérer une situation extraordinaire dans leur pratique. Ils sont en effet pris entre leur désir et leur obligation de dispenser à leurs patients des soins fondés sur les données probantes et un règlement qui semble, du moins aux yeux des patients, les obliger à composer avec le cannabis comme si c'était un médicament.

Nous avons confiance en l'expertise pratique et le jugement des membres qui ont participé à la création de ce document. Parallèlement, nous reconnaissons que les affections cliniques sur lesquelles il porte et l'absence de données probantes solides pour appuyer la plupart des recommandations rendent difficiles tous conseils absolus. Nous avons néanmoins tenté de fournir des conseils qui soient les plus définitifs possibles, car nous savons que les médecins de famille se sentent souvent mal préparés pour s'engager dans ces conversations indispensables avec leurs patients.

Le CMFC va continuer d'appuyer les efforts de Santé Canada et des autres organismes de recherche pour générer davantage de données issues de la recherche sur la place du cannabis dans le traitement de la douleur chronique, de l'anxiété et d'une variété d'autres affections pour lesquelles son usage a été suggéré. Nous encourageons les membres du CMFC à communiquer avec nous pour apporter leur contribution et pour nous faire part de leur expérience alors que nous naviguons avec prudence et compassion dans ce nouveau domaine thérapeutique complexe.

## Annexe 1. Sommaire des données probantes disponibles

Le cannabis est prôné comme traitement pour une longue liste d'affections et de maladies<sup>190</sup>. Le traitement de la douleur est la raison pour laquelle il est le plus souvent demandé ; viennent ensuite les problèmes de sommeil et de santé mentale, comme l'anxiété et la dépression<sup>174</sup>. Même si la croyance communément admise est qu'il existe beaucoup de données probantes pour la plupart des indications, les données probantes de haut niveau sont rares dans bien des cas<sup>14,190</sup>.

### Méthodes

Nous avons tiré la majorité des données probantes de l'article « Systematic review of systematic reviews for medical cannabinoids », publié en 2018 dans *Le Médecin de famille canadien*<sup>15</sup>. La recherche documentaire pour cette revue systématique incluait des études publiées jusqu'en avril 2017. Pour mettre à jour la revue des données probantes, nous avons fait une recherche associant les mots-clés *cannabis* ou *cannabinoïdes* avec *douleur chronique* ou *anxiété* entre janvier 2017 et avril 2019, en restreignant les résultats aux revues systématiques. Comme les données probantes se rapportant à l'anxiété sont beaucoup plus limitées, nous avons également fait une recherche d'ECR pour la même période.

Nous nous sommes concentrés sur les ECR et les revues systématiques d'ECR parce que, pour jouir d'un pouvoir de commercialisation et recommander des traitements au Canada, il faut présenter des données issues d'ECR qui étayent les bienfaits du produit. Ces données probantes sont assorties des dossiers des auteurs sur le sujet.

### Résultats

#### Résumé des résultats de recherche

Pour la douleur chronique, la nouvelle recherche a relevé 15 revues systématiques, dont neuf ont été sélectionnées aux fins d'inclusion dans la base de données probantes. Pour l'anxiété, la nouvelle recherche a relevé 15 études, dont cinq ont été sélectionnées aux fins d'inclusion dans la base de données probantes. Une recherche plus approfondie d'essais contrôlés ayant porté sur les cannabinoïdes pour le traitement de l'anxiété a relevé neuf études, dont aucune n'a été jugée suffisamment pertinente pour être incluse.

#### Pour la plupart des affections

Les données probantes sur les crises convulsives, la douleur, la santé mentale (y compris le sommeil), les nausées et les vomissements induits par la chimiothérapie et la spasticité sont présentées ci-après. Pour les autres affections, les données probantes sont rares, médiocres, ou les deux. Par exemple, les données probantes pour le glaucome proviennent d'un unique ECR mené auprès de six patients qui concluait à l'absence de bienfaits pour la pression intraoculaire<sup>191</sup>. Quatre ECR ont porté sur la stimulation de l'appétit chez les patients porteurs du VIH. De ces études, deux n'ont relevé aucune différence entre les cannabinoïdes et le placebo, une a constaté une prise de poids de plus de 2 kg avec les cannabinoïdes par rapport au placebo, et une a constaté une prise de poids de plus de 8,5 kg avec le mégestrol par rapport aux cannabinoïdes<sup>15</sup>.

## Crises convulsives

Une revue systématique de 2014 portant sur les cannabinoïdes pour le traitement de l'épilepsie incluait quatre ECR comptant de neuf à 15 patients<sup>192</sup>. Dans tous les cas, les patients prenaient du cannabidiol (de 100 à 300 mg par jour). Aucun bienfait n'a été constaté, mais l'efficacité statistique de ces essais n'était pas suffisante.

Entre 2017 et 2018, trois ECR de grande envergure portant principalement sur des patients qui résistaient au traitement, en majorité des enfants, ont été publiés. Ces études ont démontré une réduction des crises convulsives de 17 à 23 pour cent, indiquant un nombre de sujets à traiter (NST) pour une réduction des crises convulsives d'au moins 50 pour cent avec une dose de cannabidiol oral de 10 à 20 mg/kg (voir le tableau 4)<sup>108,109,110</sup>.

**Tableau 4. ECR comparant une solution orale de cannabidiol et un placebo dans le traitement de l'épilepsie (durée de 14 semaines)**

Syndrome épileptique	Patients	Dose de cannabidiol	Réduction médiane des crises convulsives par rapport au placebo*	Réduction ≥ 50 % des crises convulsives <sup>‡</sup>
Syndrome de Dravet résistant au traitement <sup>108</sup>	120 (2 à 18 ans, âge médian : 9 ans)	20 mg/kg	Amélioration de 23 %	43 % versus 27 %
Syndrome de Lennox-Gastaut résistant au traitement <sup>109</sup>	171 (2 à 45 ans, âge médian : 14 ans)	20 mg/kg	Amélioration de 17 %	44 % versus 24 %
Syndrome de Lennox-Gastaut résistant au traitement <sup>110</sup>	225 (2 à 48 ans, âge moyen : 16 ans)	10 mg/kg à 20 mg/kg	10 mg : amélioration de 19 % 20 mg : amélioration de 22 %	38 % (20 mg) et 36 % (10 mg) versus 19 % (placebo)

<sup>‡</sup> Tous les résultats étaient significatifs sur le plan statistique (sauf ceux concernant la réduction de ≥ 50 pour cent des crises convulsives causées par le syndrome de Dravet, à  $P = 0,08$ ).

Les événements indésirables étaient relativement semblables d'une étude à l'autre et ont été regroupés pour les suivantes (méta-analyse réalisée par l'auteur) : somnolence dans 25 pour cent des cas avec le cannabidiol versus 8 pour cent avec le placebo (nombre de patients traités par sujet lésé [NPTPSL] = 6,  $P = 0,001$ ) ; diminution de l'appétit dans 20 pour cent des cas avec le cannabidiol versus 5 pour cent avec le placebo (NPTPSL = 7,  $P < 0,0001$ ) ; et diarrhée dans 18 pour cent des cas versus 9 pour cent avec le placebo (NPTPSL = 12,  $P = 0,001$ ). Une élévation des enzymes hépatiques se produit chez environ 16 pour cent des sujets prenant du cannabidiol versus environ 1 pour cent des sujets recevant le placebo (test de Fisher,  $P < 0,001$ ). Il est important de noter que le cannabidiol n'était pas exempt d'événements indésirables comme on l'avait espéré.

## Conclusion

Le cannabidiol peut être utile dans les cas de troubles convulsifs pédiatriques résistants au traitement. Les événements indésirables les plus courants sont la somnolence, une diminution de l'appétit, la diarrhée et une élévation des enzymes hépatiques. Cette niche de traitement s'applique davantage aux neurologues et aux neurologues pédiatriques, et elle est beaucoup plus difficilement applicable aux cliniciens offrant des soins primaires complets et globaux.

## Santé mentale

### Anxiété

Pour l'anxiété, deux revues exhaustives<sup>190,191</sup> n'ont permis de relever qu'un seul ECR mentionné dans les lignes directrices simplifiées<sup>14</sup>. Il s'agissait d'un essai mené auprès de 24 patients qui participaient à une activité simulée où ils devaient parler en public, puis rapporter l'amélioration sur une échelle analogique visuelle de l'humeur<sup>65</sup>. Les cinq nouvelles revues systématiques relevées n'apportaient pas grand-chose de nouveau. Deux d'entre elles étaient des revues systématiques d'études observationnelles qui ont constaté des associations avec l'aggravation générale de l'anxiété/de la dépression chez les consommateurs de cannabis<sup>193,194</sup>, ce qui n'apporte pas grand-chose à la question de l'utilité thérapeutique. Une autre revue systématique<sup>195</sup> a relevé uniquement l'essai sur l'anxiété déjà abordé<sup>65</sup>; une autre portait sur l'ÉSPT<sup>196</sup> et elle est couverte ci-après. La dernière revue systématique portait sur cinq études<sup>79</sup>, qui étaient présentées de façon descriptive (non sous forme de méta-analyse). Trois études plus anciennes n'ont pas été prises en compte parce que les deux qui avaient été réalisées en 1981 n'indiquaient pas s'il y avait eu randomisation<sup>197,198</sup> et que celle de 1982 portait sur des patients souffrant d'anxiété induite par le THC et ensuite traitée avec du CBD<sup>199</sup>. La seule autre étude nouvellement recensée était un ECR sur 10 patients atteints d'anxiété sociale. Après avoir été assignés aléatoirement au groupe sous CBD ou au groupe sous placebo, on leur faisait passer une tomographie monophotonique d'émission (TME)<sup>111</sup>. À la 140<sup>e</sup> minute suivant l'administration, les scores sur l'échelle analogique visuelle de l'humeur (0 à 100) étaient significativement plus bas dans le groupe sous CBD<sup>200</sup> que dans le groupe sous placebo<sup>162</sup>.

### Dépression

Aucun ECR n'a expressément étudié la dépression<sup>14</sup>.

### Insomnie

Alors que le sommeil a été étudié à titre de paramètre d'évaluation secondaire dans le cadre de plusieurs études sur la douleur (et dans une étude sur l'apnée du sommeil), il a été étudié à titre de paramètre d'évaluation primaire dans le cadre d'une seule étude portant sur des patients souffrant d'insomnie<sup>190,191</sup>. Des 32 patients souffrant de fibromyalgie et d'insomnie autodéclarée recrutés pour l'ECR, 29 ont terminé les deux intervalles de traitement de deux semaines chacun<sup>18</sup>. À l'heure du coucher, chaque sujet prenait 0,5 mg de nabilone (la dose était augmentée à 1,0 mg après une semaine au besoin) ou 10 mg d'amitriptyline (la dose était augmentée à 20 mg après une semaine au besoin). Aucune différence statistique n'a été observée sur le plan de l'échelle du sommeil ou de la préférence, avec 41 pour cent des sujets préférant le nabilone versus 32 pour cent préférant l'amitriptyline. L'Index de sévérité de l'insomnie (échelle de 0 à 28 ; plus le score est élevé, plus l'insomnie est importante) commençait autour de 18 (insomnie modérée) et s'améliorait d'environ 5 points avec l'amitriptyline et d'environ trois de plus avec le nabilone (une différence statistiquement significative). Les événements indésirables

associés au traitement étaient plus courants avec le nabilone (91 au total) qu'avec l'amitriptyline (53 au total) ; les étourdissements, les nausées et la somnolence étaient les plus fréquents<sup>24</sup>.

### État de stress post-traumatique

L'ÉSPT a fait l'objet d'une revue systématique en 2017, mais les auteurs n'ont recensé que deux études observationnelles qui n'ont révélé aucun bienfait, et ils n'ont recensé aucun ECR<sup>196</sup>. Une revue systématique exhaustive distincte<sup>190</sup> a recensé un ECR mené auprès de 10 patients militaires assignés de façon aléatoire au nabilone ou au placebo sur deux intervalles de traitement de sept semaines<sup>201</sup>. En général, le nabilone a montré une plus grande amélioration sur les échelles de mesure pour l'évaluation de l'ÉSPT et n'a pas suscité davantage d'événements indésirables. La pertinence clinique des changements d'échelle n'est pas tout à fait claire et le nombre de sujets étudiés était très restreint.

### Conclusion

Les données probantes à l'appui des cannabinoïdes pour le traitement des problèmes psychiatriques en soins primaires sont rares. Pour l'anxiété par exemple, on a recensé deux ECR menés sur au total 35 patients souffrant d'anxiété sociale qui ont été suivis pendant 2,5 heures ou moins. En général, les données sont trop lacunaires pour guider d'une manière sûre la prise en charge d'affections psychiatriques comme l'anxiété, la dépression, les troubles du sommeil et l'ÉSPT.

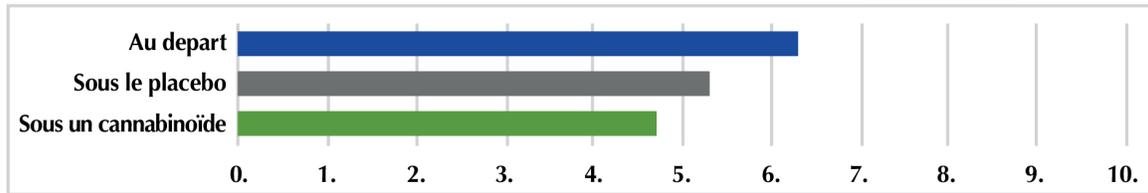
### Douleur

La revue systématique de 2018 fournit le plus exhaustif résumé des données utilisables sur l'usage des cannabinoïdes pour le soulagement de la douleur chronique, y compris les variations moyennes aux échelles de douleur et le nombre de patients avec différence importante (au moins 30 pour cent d'amélioration) sur le plan de la douleur<sup>15</sup>. La recherche mise à jour a recensé neuf nouvelles revues systématiques<sup>121,196,202,203,204,205,206,207,208</sup>. Quatre ne seront pas examinées davantage : l'une d'entre elles était une revue systématique de revues systématiques (faisant état de résultats déjà consignés)<sup>208</sup>, une autre<sup>205</sup> est un résumé d'une revue exhaustive<sup>190</sup> qui était incluse dans la revue systématique des revues systématiques publiée dans *Le Médecin de famille canadien*<sup>15</sup>, une autre reprenait<sup>196</sup> les résultats sur la douleur présentés dans une autre publication<sup>121</sup>, et la dernière<sup>202</sup> présentait uniquement des résumés de différences moyennes standardisées, qui ne sont pas cliniquement interprétables.

Quand vous décrivez l'effet des cannabinoïdes sur la douleur, considérez en premier les effets sur l'échelle de douleur traditionnelle graduée de 0 à 10 (plus le score est élevé, plus la douleur est intense). Une étude mentionnée dans la revue systématique des revues systématiques publiée dans *Le Médecin de famille canadien* notait qu'un niveau de douleur de base de 6,3 s'améliorait de 0,8 point avec le placebo versus 1,6 point avec les cannabinoïdes<sup>15</sup>. Dans une autre méta-analyse, qui indiquait un niveau de douleur de base d'environ 6,5, l'intensité de la douleur s'atténuait approximativement de 1 point sous le placebo versus 0,65 point sous les cannabinoïdes<sup>204</sup>. Regroupant les résultats, la figure 1 présente les effets attendus.

**Figure 1**

Représentation graphique d'une intensité de douleur typique au départ dans des études sur la douleur neuropathique et des scores de douleur finaux pour le placebo et les traitements par cannabinoïdes (plus le score est élevé, plus la douleur est intense)



**Échelle de douleur**

Les variations dans les échelles de douleur peuvent sembler faibles, particulièrement si on les compare aux effets associés au placebo. Il est également utile de savoir quelle proportion des patients atteint une amélioration cliniquement significative (au moins 30 pour cent) de leur douleur dans les deux groupes (placebo et traitement), ce qu'on appelle l'analyse des répondants.

Le tableau 5 fournit les détails sur la proportion de patients qui atteignent une amélioration cliniquement significative. La méta-analyse ayant la plus grande envergure incluait 15 ECR (portant principalement sur la douleur neuropathique) et 1985 patients; 30 pour cent des patients sous placebo atteignaient une amélioration significative de la douleur comparativement à 39 pour cent des patients sous cannabinoïdes<sup>14</sup>. Une méta-analyse n'a pas trouvé de signification statistique, mais c'était également la plus petite<sup>204</sup>. Autrement, les autres études ont trouvé des résultats similaires, même si une étude a trouvé moins de bienfaits<sup>207</sup> et une autre en a trouvé davantage<sup>121</sup>.

**Tableau 5. Résumé des études systématiques de 2017-2018 indiquant le pourcentage de patients ayant obtenu une amélioration cliniquement significative (au moins 30 pour cent) de la douleur**

Étude	Nombre d'essais	Nombre de patients	Type de douleur	Proportion atteignant ≥ 30 % de réduction de la douleur avec le placebo	Proportion atteignant ≥ 30 % de réduction de la douleur avec le cannabinoïde	Nombre de sujets à traiter
Allan 2018a <sup>14</sup>	15	1985	Chronique	30 %	39 %	11
Stockings 2018 <sup>207</sup>	9	1734	Non cancéreuse	26 %	29 %	24
Mucke 2018 <sup>206</sup>	10	1586	Neuropathique	33 %	39 %	11 <sup>§</sup>
Amato 2017 <sup>203</sup>	4	455	Neuropathique	19 %	26 %	NSS
Nugent 2017 <sup>121</sup>	9	1042	Neuropathique	31 %	43 %	9

<sup>§</sup> Différentes méta-analyses, calculant une différence de risque (risque absolu) légèrement différente. NSS = non statistiquement significatif

Il est important de prendre note des inquiétudes concernant le fait que l'estimation des bienfaits puisse être exagérée, car les analyses de sensibilité révèlent que les essais plus longs et de plus grande envergure (dont le risque de biais est généralement plus faible) n'ont trouvé aucun effet statistiquement ou cliniquement significatif<sup>15</sup>. De plus, certaines données montrent que les bienfaits obtenus avec le cannabis inhalé ne sont pas différents de ceux obtenus avec les autres cannabinoïdes — plus précisément le nabiximols — les plus couramment étudiés. Enfin, il convient de préciser que la plupart des données probantes ont trait à la douleur neuropathique. Certaines données indiquent que les cannabinoïdes pourraient être bénéfiques pour les patients souffrant de douleur cancéreuse en soins palliatifs. Pour les autres affections, les données probantes disponibles sont limitées ou négatives. Par exemple, un ECR mené en 2017, auquel participaient 65 patients

souffrant de douleur abdominale chronique qui ont été suivis pendant sept semaines, a constaté que l'effet du THC n'était pas différent de celui du placebo<sup>209</sup>.

### **Conclusion**

Les cannabinoïdes entraînent un soulagement de la douleur neuropathique chronique chez environ 39 pour cent des patients (comparativement à 30 pour cent sous le placebo) et soulageraient probablement la douleur cancéreuse en soins palliatifs. Les données probantes pour les autres douleurs chroniques sont limitées.

### **Nausées et les vomissements induits par la chimiothérapie**

Cinq revues systématiques ont été identifiées dans la revue systématique des revues systématiques<sup>15</sup>. Après regroupement des ECR couverts par les diverses revues systématiques, on a constaté que les cannabinoïdes étaient efficaces pour contrôler les nausées et les vomissements induits par la chimiothérapie. Selon les données tirées d'une méta-analyse de sept ECR portant sur 500 patients, il y a eu contrôle des nausées et des vomissements dans 47 pour cent des cas sous les cannabinoïdes versus 13 pour cent sous le placebo (NST = 3). Comparativement aux neuroleptiques, il y a eu contrôle des nausées et des vomissements chez 31 pour cent des patients traités sous les cannabinoïdes comparativement à 16 pour cent des patients sous le placebo (NST = 7), données tirées d'une méta-analyse de 14 ECR portant sur 1022 patients. La plupart des études duraient une journée (après la chimiothérapie) et impliquaient le nabilone ou le dronabinol (seul le nabilone est disponible au Canada). Les ECR étaient souvent assez anciens (p. ex., quatre des sept couverts par la méta-analyse sur les essais contrôlés par placebo avaient plus de 35 ans) et les schémas thérapeutiques ont considérablement changé. Au vu de ces préoccupations, la recommandation est que les cannabinoïdes (spécifiquement le nabilone) pourraient être envisagés pour les nausées et les vomissements induits par la chimiothérapie qui sont réfractaires aux traitements standards<sup>14</sup>.

Il n'existe pas de données probantes justifiant l'usage des cannabinoïdes pour d'autres types de nausées et de vomissements. En particulier, les lignes directrices déconseillent fortement leur utilisation pendant la grossesse<sup>14</sup>.

### **Conclusion**

Les cannabinoïdes (en particulier le nabilone) sont un moyen efficace et raisonnable pour contrôler les nausées et les vomissements réfractaires induits par la chimiothérapie. Ils n'ont pas été suffisamment étudiés pour contrôler d'autres types de nausées et de vomissements, et leur utilisation pendant la grossesse est fortement déconseillée.

### **Spasticité**

Trois revues systématiques portant sur la spasticité ont été relevées dans la revue systématique des revues systématiques<sup>15</sup>. Examinée semblablement à la douleur, la spasticité a été évaluée sur une échelle de 1 à 10 (plus le score est élevé, plus la sévérité est importante). Les scores de spasticité de base étaient d'environ 6,2 et s'amélioraient d'environ 1 point sous le placebo versus des améliorations d'environ 1,3 à 1,8 sous les cannabinoïdes<sup>15</sup>. Le pourcentage de patients obtenant une amélioration de la spasticité cliniquement significative (au moins 30 pour cent) était de 25 pour cent chez ceux qui prenaient le placebo comparativement à 35 pour cent chez ceux qui prenaient les cannabinoïdes (NST = 10, basé sur une méta-analyse de trois ECR portant sur

652 patients). La plupart des résultats proviennent de patients souffrant de sclérose en plaques (et quelques patients vivant avec une lésion médullaire) prenant le nabiximols.

### Conclusion

Les cannabinoïdes (plus précisément le nabiximols) génèrent une amélioration cliniquement significative de la spasticité chez 35 pour cent des patients souffrant de sclérose en plaques et de lésions médullaires comparativement à 25 pour cent des patients prenant le placebo.

### Événements indésirables

Les événements indésirables ont été tirés de la revue systématique des revues systématiques<sup>15</sup>, en mettant l'accent sur les méta-analyses statistiquement significatives parmi les revues systématiques incluses. Le résumé qui figure au **tableau 6** provient des *Lignes directrices simplifiées en matière de prescription de cannabinoïdes médicaux en soins de première ligne*<sup>14</sup>. Comme ils sont tirés de méta-analyses d'ECR, certains des taux d'événements regroupés (par exemple, vision brouillée et hallucinations visuelles) représentent des symptômes qui sont parfois très différents. Cela dit, les événements indésirables sont courants et préoccupants (par exemple, étourdissements : NPTPSL = 5). Il faut prendre note que les caractéristiques de la conception des essais (comme le recrutement de consommateurs réguliers) ont probablement entraîné une sous-estimation des taux d'événements indésirables. De plus, ces événements indésirables proviennent d'ECR et sont donc liés par un lien de causalité à l'usage de cannabinoïdes. La fréquence des événements indésirables n'était pas statistiquement différente entre les différents types de cannabinoïdes. Les événements plus rares, comme le syndrome d'hyperémèse cannabinoïde ou la schizophrénie, exigent de plus grands nombres de sujets et un suivi à plus long terme et sont donc normalement identifiés au moyen d'études observationnelles. Ils ne sont pas présentés ci-dessous.

**Tableau 6. Réactions indésirables et taux estimé d'événements sous les cannabinoïdes médicaux versus le placebo**

Type de réaction indésirable	Taux d'événements sous les cannabinoïdes	Taux d'événements sous le placebo	NPTPSL*
Dans l'ensemble	81 %	62 %	6
Abandon en raison d'effets indésirables	11 %	~3 %	14
Ataxie/contractions musculaires	30 %	11 %	6
Vision brouillée/hallucinations visuelles	6 %	0 %	17
Effets sur le système nerveux central	60 %	27 %	4
Désorientation/confusion	9 %	2 %	15

Dissociation/psychose aiguë	5 %	0 %	20
Perturbation de l'attention/pensées décousues	17 %	2 %	7
Étourdissements	32 %	11 %	5
Dysphorie	13 %	0,3 %	8
Euphorie	15 %	2 %	9
Se sentir « high »	35 %	3 %	4
Hypotension	25 %	11 %	8
Engourdissement	21 %	4 %	6
Psychiatrique	17 %	5 %	9
Sédation	50 %	30 %	5
Troubles de la parole	32 %	7 %	5

\*NPTPSL— Nombre de patients traités par sujet lésé  
Reproduit avec la permission du *Médecin de famille canadien*.  
Allan GM et coll. *Le Médecin de famille canadien*. 2018;64:e70.

### Conclusion

Comparativement au placebo, les cannabinoïdes médicinaux causent de multiples événements indésirables différents chez les patients, qui vont de la gêne visuelle ou de l'hypotension (chez un patient additionnel pour chaque tranche de trois à 10 patients) à des hallucinations ou à de la paranoïa (pour peut-être un patient sur 20). Comparativement aux patients recevant le placebo, ceux qui prennent les cannabinoïdes seront environ 8 pour cent plus nombreux à cesser leur emploi en raison d'événements indésirables. Les événements indésirables sont courants sous les cannabinoïdes médicinaux et sont probablement sous-estimés.

## Annexe 2. Médicaments mis à l'essai pour traiter les troubles liés à l'usage du cannabis

Médicaments	Résultats
Gabapentine	Résultats encourageants quand utilisée pour le sevrage, la diminution de la consommation, les fringales, les améliorations des fonctions cognitives et les problèmes secondaires de la consommation de marijuana
Mirtazapine	A aidé à réduire l'insomnie et les symptômes alimentaires associés au sevrage
N-acétylcystéine	Résultats encourageants pour la réduction de la consommation de cannabis
Nabilone	Permet de réduire le syndrome de sevrage du cannabis, la consommation de cannabis
Nabilone et zolpidem	Résultats encourageants sur le plan de la consommation de cannabis et du sevrage
Nabiximols	Résultats encourageants quand utilisés pour le sevrage
Naltrexone	Résultats encourageants quand utilisée de façon chronique pour réduire la consommation de cannabis
Ocytocine	Résultats encourageants quand utilisée pour le traitement psychosocial
Quétiapine	Utile pour contrer certains symptômes spécifiques de sevrage, dont le sommeil, l'apport alimentaire et la perte de poids ; les préoccupations concernant l'augmentation des fringales doivent être prises en compte
THC et lofexidine	Résultats encourageants pour la réduction de la consommation de cannabis et le sevrage
Topiramate	Résultats encourageants pour la réduction de la consommation de cannabis ; pas bien toléré ; un ajustement posologique plus lent pourrait aider
Venlafaxine	Peut exacerber la consommation de cannabis
Zolpidem	Peut être utile uniquement pour les problèmes de sommeil associés au sevrage

Traduit, adapté et reproduit avec la permission de la revue *Neuropsychopharmacology*. Brezing CA et coll. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43:173.

## Références

---

- <sup>1</sup> Gouvernement du Canada. Règlement sur le cannabis, DORS/2018-144 : Partie 14 – Accès au cannabis à des fins médicales. Ottawa (ON) : Gouvernement du Canada ; 2020.
- <sup>2</sup> Le cannabis à des fins médicales en vertu de la Loi sur le cannabis : renseignements et améliorations. Site Web de Santé Canada. 2020. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/drogues-medicaments/cannabis/usage-cannabis-fins-medicales.html>.
- <sup>3</sup> Le cannabis au Canada : Renseignez-vous sur les faits. Le cannabis et votre santé. Site Web du gouvernement du Canada. 2019. <https://www.canada.ca/fr/services/sante/campagnes/cannabis/effets-sante.html>.
- <sup>4</sup> Le cannabis dans les provinces et les territoires. Site Web de Santé Canada. 2019. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/drogues-medicaments/cannabis/lois-reglementation/provinces-territoires.html>.
- <sup>5</sup> Santé Canada. *Renseignements destinés aux professionnels de la santé : Le cannabis (marijuana, marihuana) et les cannabinoïdes*. Ottawa (ON) : Santé Canada ; 2018. Dans : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/drogues-medicaments/cannabis/renseignements-medecins/renseignements-destines-professionnels-sante-cannabis-cannabinoïdes.html>.
- <sup>6</sup> Gonzalez R. Acute and non-acute effects of cannabis on brain functioning and neuropsychological performance. *Neuropsychol Rev*. 2007;17(3):347-361.
- <sup>7</sup> Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R, Keefe RSE et coll. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(40):e2657-e2664.
- <sup>8</sup> Volkow ND, Swanson JM, Evins AE, DeLisi LE, Meier MH, Gonzalez R et coll. Effects of cannabis use on human behavior, including cognition, motivation, and psychosis: a review. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(3):292-297.
- <sup>9</sup> Santé Canada. *Comprendre le nouveau Règlement sur l'accès au cannabis à des fins médicales*. Ottawa (ON) : Santé Canada ; 2016. Dans : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/publications/medicaments-et-produits-sante/comprendre-nouveau-reglement-sur-acces-au-cannabis-fins-medicales.html>.
- <sup>10</sup> Gouvernement du Canada. *Le cannabis à des fins médicales en vertu de la Loi sur le cannabis : renseignements et améliorations*. Ottawa (ON) : Gouvernement du Canada ; 2018. Dans : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/drogues-medicaments/cannabis/usage-cannabis-fins-medicales.html>.
- <sup>11</sup> Santé Canada. *Santé Canada présente la version définitive de la réglementation encadrant la production et la vente du cannabis comestible, des extraits de cannabis et du cannabis pour usage topique* [communiqué de presse]. Ottawa (ON) : Santé Canada ; 2019. Dans : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/nouvelles/2019/06/santecanada-presente-la-version-definitive-de-la-reglementation-encadrant-la-production-et-la-vente-du-cannabis-comestible-des-extraits-de-cannabis.html>.
- <sup>12</sup> Gouvernement du Canada. Règlement final : Cannabis comestible, extraits de cannabis, cannabis pour usage topique. Ottawa (ON) : Gouvernement du Canada ;

---

2019.

- <sup>13</sup> Kahan M, Srivastava A, Spithoff S, Bromley L. Prescrire du cannabis fumé pour la douleur chronique non cancéreuse : Recommandations préliminaires. *Le Médecin de famille canadien*. 2014;60(12):e562-e570.
- <sup>14</sup> Allan GM, Ramji J, Perry D, Ton J, Beahm NP, Crisp N et coll. Lignes directrices simplifiées en matière de prescription de cannabinoïdes médicaux en soins de première ligne. *Le Médecin de famille canadien*. 2018;64(2):e64-e75.
- <sup>15</sup> Allan GM, Finley CR, Ton J, Perry D, Ramji J, Crawford K, et coll. Systematic review of systematic reviews for medical cannabinoids: Pain, nausea and vomiting, spasticity, and harms. *Le Médecin de famille canadien*. 2018;64(2):e78-e94.
- <sup>16</sup> Santé Canada. *Document médical autorisant l'usage du cannabis à des fins médicales en vertu du Règlement sur l'accès au cannabis à des fins médicales*. Ottawa (ON) : Santé Canada. Dans : [https://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/marihuana/info/med-fra.pdf](https://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/marihuana/info/med-fra.pdf).
- <sup>17</sup> American Psychiatric Association. *DSM-5, Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. Issy-les-Moulineaux (France) : Elsevier Masson ; 2015.
- <sup>18</sup> Abrams DI, Jay CA, Shade SB, Vizoso H, Reda H, Press S et coll. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology*. 2007;68(7):515-521.
- <sup>19</sup> Wilsey B, Marcotte T, Tsodikov A, Millman J, Bentley H, Gouaux B et coll. A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain. *J Pain*. 2008;9(6):506-521.
- <sup>20</sup> Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F, van den Brande G, Gonzales J, Gouaux B et coll. Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34(3):672-680.
- <sup>21</sup> Corey-Bloom J, Wolfson T, Gamst A, Jin S, Marcotte TD, Bentley H et coll. Smoked cannabis for spasticity in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. *CMAJ*. 2012;184(10):1143-1150.
- <sup>22</sup> Ware MA, Wang T, Shapiro S, Robinson A, Ducruet T, Huynh T et coll. Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2010;182(14):E694-E701.
- <sup>23</sup> Fitzcharles MA, Clauw DJ, Ste-Marie PA, Shir Y. The dilemma of medical marijuana use by rheumatology patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(6):797-801.
- <sup>24</sup> Ware MA, Fitzcharles MA, Joseph L, Shir Y. The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial. *Anesth Analg*. 2010;110(2):604-610.
- <sup>25</sup> Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K, Perry D. Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *J Pain*. 2008;9(2):164-173.
- <sup>26</sup> Barnes MP. Sativex: clinical efficacy and tolerability in the treatment of symptoms of multiple sclerosis and neuropathic pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2006;7(5):607-615.
- <sup>27</sup> Bestard JA, Toth CC. An open-label comparison of nabilone and gabapentin as adjuvant therapy or monotherapy in the management of neuropathic pain in patients with peripheral neuropathy. *Pain Pract*. 2011;11(4):353-368.
- <sup>28</sup> Frank B, Serpell MG, Hughes J, Matthews JNS, Kapur D. Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain: randomised, crossover, double blind study. *BMJ*.

---

2008;336(7637):199-201.

- <sup>29</sup> Toth C, Mawani S, Brady S, Chan C, Liu C, Mehina E et coll. An enriched-enrolment, randomized withdrawal, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled, parallel assignment efficacy study of nabilone as adjuvant in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain*. 2012;153(10):2073-2082.
- <sup>30</sup> Aragona M, Onesti E, Tomassini V, Conte A, Gupta S, Gilio F et coll. Psychopathological and cognitive effects of therapeutic cannabinoids in multiple sclerosis: a double-blind, placebo controlled, crossover study. *Clin Neuropharmacol*. 2009;32(1):41-47.
- <sup>31</sup> Namaka M, Leong C, Grossberndt A, Klowak M, Turcotte D, Esfahani F et coll. A treatment update for neuropathic pain: an update. *Consult Pharm*. 2009;24(12):885-902.
- <sup>32</sup> Karniol I, Shirakawa I, Kasinski N, Pfeferman A, Carlini E. Cannabidiol interferes with the effects of delta 9 - tetrahydrocannabinol in man. *Eur J Pharmacol*. 1974;28(1):172-177.
- <sup>33</sup> Martin-Santos R, Crippa JA, Batalla A, Bhattacharyya S, Atakan Z, Borgwardt S et coll. Acute effects of a single, oral dose of d9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) administration in healthy volunteers. *Curr Pharm Des*. 2012;18(32):4966-4979.
- <sup>34</sup> Bhattacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P, Martin-Santos R, Borgwardt S, Winton-Brown T et coll. Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(3):764-774.
- <sup>35</sup> Englund A, Morrison PD, Nottage J, Hague D, Kane F, Bonaccorso S et coll. Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. *J Psychopharmacol*. 2013;27(1):19-27.
- <sup>36</sup> Iseger TA, Bossong MG. A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. *Schizophr Res*. 2015;162(1-3):153-161.
- <sup>37</sup> Morgan CJA, Freeman TP, Hindocha C, Schafer G, Gardner C, Curran HV. Individual and combined effects of acute delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on psychotomimetic symptoms and memory function. *Transl Psychiatry*. 2018;8(1):181.
- <sup>38</sup> Fischer B, Russel C, Sabioni P, van den Brink W, Le Foll B, Hall W et coll. Lower-risk cannabis use guidelines: a comprehensive update of evidence and recommendations. *Am J Public Health*. 2017;107(8):e1-e12.
- <sup>39</sup> Centre de toxicomanie et de santé mentale. *Recommandations canadiennes pour l'usage du cannabis à moindre risque (RUCMR)*. Toronto (ON) : Centre de toxicomanie et de santé mentale ; 2017. Dans : <https://www.canada.ca/content/dam/themes/health/carousel/LRCUG%20Evidence%20Brief%20Final%20French.pdf>.
- <sup>40</sup> van de Donk T, Niesters M, Kowal MA, Olofsen E, Dahan A, van Velzen M. An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. *Pain*. 2019;160(4):860-869.
- <sup>41</sup> Berman JS, Symonds C, Birch R. Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial. *Pain*. 2004;112(3):299-306.  
doi:10.1016/j.pain.2004.09.013
- <sup>42</sup> Strasser F, Luftner D, Possinger K, Ernst G, Ruhstaller T, Meissner W et coll.

---

Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *J Clin Oncol*. 2006;24(21):3394-3400.

- <sup>43</sup> Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossingol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage*. 2010;39(2):167-179.
- <sup>44</sup> Notcutt W, Price M, Miller R, Newport S, Phillips C, Simmons S et coll. Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: Results from 34 'N of 1' studies. *Anaesthesia*. 2004;59(5):440-452.
- <sup>45</sup> Saban A, Flisher AJ, Grimsrud A, Morojele N, London L, Williams DR et coll. The association between substance use and common mental disorders in young adults: results from the South African Stress and Health (SASH) Survey. *Pan Afr Med J*. 2014;17(Suppl 1):11.
- <sup>46</sup> Crippa JA, Zuardi AW, Martin-Santos R, Bhattacharyya S, Atakan Z, McGuire P et coll. Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2009;24(7):515-523.
- <sup>47</sup> Cheung JTW, Mann RE, Ialomiteanu A, Stoduto G, Chan V, Ala-Leppilampi K et coll. Anxiety and mood disorders and cannabis use. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2010;36(2):118-122.
- <sup>48</sup> Horwood LJ, Fergusson DM, Coffey C, Patton GC, Tait R, Smart D et coll. Cannabis and depression: an integrative data analysis of four Australasian cohorts. *Drug Alcohol Depend*. 2012;126(3):369-378.
- <sup>49</sup> Kokkevi A, Richardson C, Olszewski D, Matias J, Monshoouwer K, Bjranason T. Multiple substance use and self-reported suicide attempts by adolescents in 16 European countries. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2012;21(8):443-450.
- <sup>50</sup> Fergusson DM, Horwood L J, Swain-Campbell N. Cannabis use and psychosocial adjustment in adolescence and young adulthood. *Addiction*. 2002;97(9):1123-1135.
- <sup>51</sup> Fergusson DM, Boden JM, Horwood LJ. Cannabis use and other illicit drug use: testing the cannabis gateway hypothesis. *Addiction*. 2006;101(4):556-569.
- <sup>52</sup> Degenhardt L, Coffey C, Romaniuk H, Swift W, Carlin JB, Hall WD et coll. The persistence of the association between adolescent cannabis use and common mental disorders into young adulthood. *Addiction*. 2013;108(1):124-133.
- <sup>53</sup> Buckner JD, Heimberg RG, Schneier FR, Liu SM, Wang S, Blanco C. The relationship between cannabis use disorders and social anxiety disorder in the National Epidemiological Study of Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug Alcohol Depend*. 2012;124(1-2):128-134.
- <sup>54</sup> Wong SS, Zhou B, Goebert D, Hishinuma ES. The risk of adolescent suicide across patterns of drug use: a nationally representative study of high school students in the United States from 1999 to 2009. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2013;48(10):1611-1620.
- <sup>55</sup> Dannon PN, Lowengrub K, Amiaz R, Grunhaus L, Kotler M. Comorbid cannabis use and panic disorder: short term and long term follow-up study. *Hum Psychopharmacol*. 2004;19(2):971101.
- <sup>56</sup> Moreira FA, Wotjak CT. Cannabinoids and Anxiety. In Stein MB, Steckler T, eds.

---

*Behavioral Neurobiology of Anxiety and Its Treatment*. Berlin, Germany: Springer, 2010:429-452.

- <sup>57</sup> Lev-Ran S, Le Foll B, McKenzie K, Rehm J. Cannabis use and mental health-related quality of life among individuals with anxiety disorders. *J Anxiety Disord*. 2012;26(8):799-810.
- <sup>58</sup> Arendt M, Rosenberg R, Fjordback L, Brandholdt J, Foldager L, Sher L et coll. Testing the self-medication hypothesis of depression and aggression in cannabis-dependent subjects. *Psychol Med*. 2007;37(7):935-945.
- <sup>59</sup> Walsh Z, Gonzalez R, Crosby K, Thiessen MS, Carroll C, Bonn-Miller MO. Medical cannabis and mental health: a guided systematic review. *Clin Psychol Rev*. 2017;51:15-29.
- <sup>60</sup> Tambaro S, Bortolato M. Cannabinoid-related agents in the treatment of anxiety disorders: current knowledge and future perspectives. *Recent Pat CNS Drug Discov*. 2012;7(1):25-40.
- <sup>61</sup> Ruehle S, Aparisi Rey A, Remmers F, Lutz B. The endocannabinoid system in anxiety, fear memory and habituation. *J Psychopharmacol*. 2012;26(1):23-39.
- <sup>62</sup> Sarris J, McIntyre E, Camfield D. Plant-based medicines for anxiety disorders, part 2: a review of clinical studies with supporting preclinical evidence. *CNS Drugs*. 2013;27(4):301-319.
- <sup>63</sup> Budney AJ, Moore BA, Vaudrey RG, Hughes JR. The time course and significance of cannabis withdrawal. *J Abnorm Psychol*. 2003;112(3):393-402.
- <sup>64</sup> Fraser GA. The use of a synthetic cannabinoid in the management of treatment-resistant nightmares in posttraumatic stress disorder (PTSD). *CNS Neurosci Ther*. 2009;15(1):84-88.
- <sup>65</sup> Bergamaschi MM, Queiroz RHC, Chagas MHN, de Oliveira DCG, De Martinis BS, Kapczinski F et coll. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(6):1219-1226.
- <sup>66</sup> Lisdahl KM, Price JS. Increased marijuana use and gender predict poorer cognitive functioning in adolescents and emerging adults. *J Int Neuropsychol Soc*. 2012;18(4):678-688.
- <sup>67</sup> Jager G, Ramsey NF. Long-term consequences of adolescent cannabis exposure on the development of cognition, brain structure and function: an overview of animal and human research. *Curr Drug Abuse Rev*. 2008;1(2):114-123.
- <sup>68</sup> Wong SS, Wilens TE. Medical cannabinoids in children and adolescents: a systematic review. *Pediatrics*. 2017;140(5): e20171818.
- <sup>69</sup> Collège des médecins de famille du Canada. *Autorisation de cannabis séché pour le traitement de la douleur chronique ou de l'anxiété : Orientation préliminaire*. Mississauga (ON) : Collège des médecins de famille du Canada ; 2014.
- <sup>70</sup> Jansson LM, Jordan CJ, Velez ML. Perinatal marijuana use and the developing child. *JAMA* 2018;320(6):545-546.
- <sup>71</sup> Lloyd SL, Striley CW. Marijuana use among adults 50 years or older in the 21st century. *Gerontol Geriatr Med*. 2018;4:2333721418781668.
- <sup>72</sup> van den Elsen GAH, Ahmed AIA, Lammers M, Kramers C, Verkes RJ, van der Marck MA et coll. Efficacy and safety of medical cannabinoids in older subjects: A systematic review. *Ageing Res Rev* 2014;14(3):56-64.
- <sup>73</sup> Thomas G, Kloner RA, Rezkalla S. Adverse cardiovascular, cerebrovascular, and

- 
- peripheral vascular effects of marijuana inhalation: what cardiologists need to know. *Am J Cardiol*. 2014;113(1):187-190.
- <sup>74</sup> Wolff V, Lauer V, Rouyer O, Sellal F, Meyer N, Sébastien J et coll. Cannabis use, ischemic stroke, and multifocal intracranial vasoconstriction: a prospective study in 48 consecutive young patients. *Stroke*. 2011;42(6):1778-1780.
- <sup>75</sup> Reid PT, Macleod J, Robertson JR. Cannabis and the lung. *J R Coll Physicians Edinb*. 2010;40(4):328-34.
- <sup>76</sup> Taylor DR, Poulton R, Moffitt TE, Ramankutty P, Sears MR. The respiratory effects of cannabis dependence in young adults. *Addiction*. 2000;95(11):1669-1677.
- <sup>77</sup> Minerbi A, Häuser W, Fitzcharles M. Medical cannabis for older patients. *Drugs Aging*. 2019;36(1):39-51.
- <sup>78</sup> Turna J, Patterson B, Van Ameringen M. Is cannabis treatment for anxiety, mood, and related disorders ready for prime time? *Depress Anxiety*. 2017;34(11):1006-1017.
- <sup>79</sup> Lim K, See YM, Lee J. A systematic review of the effectiveness of medical cannabis for psychiatric, movement and neurodegenerative disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2017;15(4):301-312.
- <sup>80</sup> Moore THM, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TRE, Jones PB, Burke M et coll. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*. 2007;370(9584):319-328.
- <sup>81</sup> Kuepper R, van Os J, Lieb R, Wittchen H, Hofler M, Henquet C. Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study. *BMJ*. 2011;342:d738.
- <sup>82</sup> Zuardi A, Crippa JAS, Hallak JEC, Bhattacharyya S, Atakan Z, Martin-Santos R et coll. A critical review of the antipsychotic effects of cannabidiol: 30 years of a translational investigation. *Curr Pharm Des*. 2012;18(32):5131-5140.
- <sup>83</sup> Reiman A. Cannabis as a substitute for alcohol and other drugs. *Harm Reduct J*. 2009;6:35.
- <sup>84</sup> Shover CL, Davis CS, Gordon SC, Humphreys K. Association between medical cannabis laws and opioid overdose mortality has reversed over time. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(26):12624-12626.
- <sup>85</sup> Callaghan RC, Allebeck P, Sidorchuk A. Marijuana use and risk of lung cancer: a 40-year cohort study. *Cancer Causes Control*. 2013;24(10):1811-1820.
- <sup>86</sup> Aldington S, Williams M, Nowitz M, Weatherall M, Pritchard A, McNaughton A et coll. Effects of cannabis on pulmonary structure, function and symptoms. *Thorax*. 2007;62(12):1058-1063.
- <sup>87</sup> Sewell RA, Poling J, Sofuoglu M. The effect of cannabis compared with alcohol on driving. *Am J Addict*. 2009;18(3):185-193.
- <sup>88</sup> Groupe d'étude des lignes directrices sur l'emploi des opiacés. *Lignes directrices canadiennes sur l'utilisation sécuritaire et efficace des opioïdes pour la douleur chronique non cancéreuse*. 2010.
- <sup>89</sup> Reisfield GM. Medical cannabis and chronic opioid therapy. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2010;24(4):356-361.
- <sup>90</sup> Consortium canadien pour l'investigation des cannabinoïdes. Énoncés provinciaux. Dans : [http://www.ccic.net/index.php?home\\_fr&lng=fr](http://www.ccic.net/index.php?home_fr&lng=fr). Dans de consultation : le 17 juin 2014.
- <sup>91</sup> López-Pelayo H, Batalla A, Balcells MM, Colom J, Gual A. Assessment of cannabis use disorders: a systematic review of screening and diagnostic instruments. *Psychol*

---

*Med.* 2015;45(6):1121-1133.

- <sup>92</sup> Bastiani L, Siciliano V, Curzio O, Luppi C, Gori M, Grassi M et coll. Optimal scaling of the CAST and of SDS Scale in a national sample of adolescents. *Addict Behav.* 2013;38(4):2060-2067.
- <sup>93</sup> Arellano AL, Papaseit E, Romaguera A, Torrens M, Farré M. Neuropsychiatric and general interactions of natural and synthetic cannabinoids with drugs of abuse and medicines. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2017;16(5):554-566.
- <sup>94</sup> Rovai L, Maremmani AGI, Pacini M, Pani PP, Rugani F, Lamanna F et coll. Negative dimension in psychiatry. Amotivational syndrome as a paradigm of negative symptoms in substance abuse. *Riv Psichiatr.* 2013;48(1):1-9.
- <sup>95</sup> Cleeland CS. Brief Pain Inventory (short form). 1991. Dans : [http://www.npcrc.org/files/news/briefpain\\_short.pdf](http://www.npcrc.org/files/news/briefpain_short.pdf).
- <sup>96</sup> Physiopedia. Short-Form McGill Pain Questionnaire. Site Web de Physiopedia. [https://www.physio-pedia.com/Short-form\\_McGill\\_Pain\\_Questionnaire](https://www.physio-pedia.com/Short-form_McGill_Pain_Questionnaire). Date de consultation : le 6 novembre 2020.
- <sup>97</sup> Lawton MP, Brody E. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist.* 1969;9(3):179-186.
- <sup>98</sup> Scott RL, Presmanes WS. Reliability and validity of the Daily Living Activities Scale: a functional assessment measure for severe mental disorders. *Res Soc Work Pract.* 2001;11(3):373-389.
- <sup>99</sup> Hauser W, Finn DP, Kalso E, Krcevski-Skvarc N, Kress H, Morlion B et coll. European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. *Eur J Pain.* 2018;22(9):1547-1564
- <sup>100</sup> Hasin DS, Kerridge BT, Saha TD, Huang B, Pickering R, Smith SM et coll. Prevalence and correlates of DSM-5 cannabis use disorder, 2012-2013: Findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III. *Am J Psychiatry.* 2016;173(6):588-599.
- <sup>101</sup> Hasin DS, O'Brien CP, Auriacombe M, Borges G, Bucholz K, Budney A et coll. DSM-5 Criteria for Substance Use Disorders: Recommendations and Rationale. *Am J Psychiatry.* 2013;170(8):834-851.
- <sup>102</sup> Santé Canada. *Document d'information : Consultation sur la réglementation stricte des produits du cannabis additionnels.* Ottawa (ON) : Santé Canada ; 2018. Dans : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/nouvelles/2018/12/document-dinformation--consultation-sur-la-reglementation-strictes-des-produits-du-cannabis-additionnels.html>.
- <sup>103</sup> Pavlovic R, Nenna G, Calvi L, Panseri S, Borgonovo G, Giupponi L et coll. Quality traits of "cannabidiol oils": cannabinoids content, terpene fingerprint and oxidation stability of European commercially available preparations. *Molecules.* 2018;23(5):1230.
- <sup>104</sup> Bonn-Miller MO, Loflin MJE, Thomas BF, Marcu JP, Hyke T, Vandrey R. Labeling accuracy of cannabidiol extracts sold online. *JAMA.* 2017;318(17):1708-1709.
- <sup>105</sup> Hazekamp A. The trouble with CBD oil. *Med Cannabis Cannabinoids.* 2018;1:65-72.
- <sup>106</sup> Crippa JAS, Crippa ACS, Hallak JEC, Martin-Santos R, Zuardi AW. Delta9-THC intoxication by cannabidiol-enriched cannabis extract in two children with refractory epilepsy: full remission after switching to purified cannabidiol. *Front*

---

*Pharmacol.* 2016;7:359.

- <sup>107</sup> U.S. Food and Drug Administration. Warning Letters and Test Results for Cannabidiol-Related Products. <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/warning-letters-and-test-results-cannabidiol-related-products>. Mise à jour : le 22 décembre 2020.
- <sup>108</sup> Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R et coll. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med.* 2017;376(21):2011-2020.
- <sup>109</sup> Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C et coll. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;391(10125):1085-1096.
- <sup>110</sup> Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M et coll. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378(20):1888-1897.
- <sup>111</sup> Crippa JAS, Derenusson GN, Ferrari TB, Wichert-Ana L, Duran FLS, Maritn-Santos R et coll. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *J Psychopharmacol.* 2011;25(1):121-130.
- <sup>112</sup> Bar-Lev Schleider L, Mechoulam R, Saban N, Meiri G, Novack V. Real life experience of medical cannabis treatment in autism: analysis of safety and efficacy. *Sci Rep.* 2019;9(1):200.
- <sup>113</sup> Centre canadien sur les dépendances et l'usage de substances. *Cannabis comestible, extraits de cannabis et cannabis pour usage topique : fiche d'information sur les nouveaux produits du cannabis.* Ottawa (ON) : Centre canadien sur les dépendances et l'usage des substances ; 2019. Dans : [https://www.ccsa.ca/sites/default/files/2019-06/CCSA-Cannabis-Edibles-Extracts-Topicals-Topic-Summary-2019-fr\\_1.pdf](https://www.ccsa.ca/sites/default/files/2019-06/CCSA-Cannabis-Edibles-Extracts-Topicals-Topic-Summary-2019-fr_1.pdf).
- <sup>114</sup> Kim HS, Monte AA. Colorado cannabis legalization and its effect on emergency care. *Ann Emerg Med.* 2016;68(1):71-75.
- <sup>115</sup> Monte AA, Shelton SK, Mills E, Saben J, Hopkinson A, Sonn B et coll. Acute illness associated with cannabis use, by route of exposure: an observational study. *Ann Intern Med.* 2019;170(8):531-537.
- <sup>116</sup> Doll R, Hill AB. Lung cancer and other causes of death in relation to smoking; a second report on the mortality of British doctors. *Br Med J.* 1956;2(5001):1071-1081.
- <sup>117</sup> Couwenbergh C, Van Der Gaag RJ, Koeter M, De Ruitter C, Van den Brink W. Screening for substance abuse among adolescents validity of the CAGE-AID in youth mental health care. *Subst Use Misuse.* 2009;44(6):823-834.
- <sup>118</sup> Brown RL, Rounds LA. Conjoint screening questionnaires for alcohol and other drug abuse: criterion validity in a primary care practice. *Wis Med J.* 1995;94(3):135-140.
- <sup>119</sup> Statistique Canada. *Enquête nationale sur le cannabis, 4<sup>e</sup> trimestre de 2018.* Ottawa (ON) : Statistique Canada ; 2019. Dans : <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/11-627-m/11-627-m2019010-fra.htm>.
- <sup>120</sup> Gordon AJ, Conley JW, Gordon JM. Medical consequences of marijuana use: a review of current literature. *Curr Psychiatry Rep.* 2013;15(2):419.
- <sup>121</sup> Nugent SM, Morasco BJ, O'Neil ME, Freeman M, Low A, Kondo K et coll. The effects of cannabis among adults with chronic pain and an overview of general

- 
- harms: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2017;167(3):319-331.
- <sup>122</sup> Martinasek MP, McGrogan JB, Maysonet A. A systematic review of the respiratory effects of inhalational marijuana. *Respir Care.* 2016;61(11):1543-1551.
- <sup>123</sup> Memedovich KA, Dowsett LE, Spackman E, Noseworthy T, Clement F. The adverse health effects and harms related to marijuana use: an overview review. *CMAJ Open.* 2018;6(3):E339-E346.
- <sup>124</sup> Ghasemiesfe M, Ravi D, Vali M, Korenstein D, Arjomandi M, Frank J et coll. Marijuana use, respiratory symptoms, and pulmonary function: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2018;169(2):106-115.
- <sup>125</sup> Tetrault JM, Crothers K, Moore BA, Mehra R, Concato J, Fiellin DA. Effects of marijuana smoking on pulmonary function and respiratory complications: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2007;167(3):221-228.
- <sup>126</sup> Ravi D, Ghasemiesfe M, Korenstein D, Cascino T, Keyhani S. Associations between marijuana use and cardiovascular risk factors and outcomes: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2018;168(3):187-194.
- <sup>127</sup> Chih S, McDonald M, Dipchand A, Kim D, Ducharme A, Kaan A et coll. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Cardiac Transplant Network Position Statement on Heart Transplantation: Patient Eligibility, Selection, and Post-Transplantation Care. *Can J Cardiol.* 2020;36(3):335-356.
- <sup>128</sup> Morin JG, Afzali MH, Bourque J, Stewart SH, Séguin JR, O'Leary-Barrett M et coll. A population-based analysis of the relationship between substance use and adolescent cognitive development. *Am J Psychiatry.* 2019;176(2):98-106.
- <sup>129</sup> Tibbo P, Crocker CE, Lam RW, Meyer J, Sareen J, Aitchison KJ. Implications of cannabis legalization on youth and young adults. *Can J Psychiatry.* 2018;63(1):65-71.
- <sup>130</sup> Murray RM, Quigley H, Quattrone D, Englund A, Di Forti M. Traditional marijuana, high-potency cannabis and synthetic cannabinoids: increasing risk for psychosis. *World Psychiatry.* 2016;15(3):195-204.
- <sup>131</sup> Manrique-García E, Zammit S, Dalman C, Hemmingsson T, Andreasson S, Allebeck P. Cannabis, schizophrenia and other non-affective psychoses: 35 years of follow-up of a population-based cohort. *Psychol Med.* 2012;42(6):1321-1328.
- <sup>132</sup> Marconi A, Di Forti M, Lewis CM, Murray RM, Vassos E. Meta-analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. *Schizophr Bull.* 2016;42(5):1262-1269
- <sup>133</sup> Schoeler T, Monk A, Sami MB, Klamerus E, Foglia E, Brown R et coll. Continued versus discontinued cannabis use in patients with psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2016;3(3):215-225.
- <sup>134</sup> Zammit S, Moore THM, Lignford-Hughes A, Barnes TRE, Jones PB, Burke M et coll. Effects of cannabis use on outcomes of psychotic disorders: systematic review. *Br J Psychiatry.* 2008;193(5):357-363.
- <sup>135</sup> Sorensen CJ, DeSanto K, Borgelt L, Phillips KT, Monte AA. Cannabinoid hyperemesis syndrome: diagnosis, pathophysiology, and treatment – a systematic review. *J Med Toxicol.* 2017;13(1):71–87.
- <sup>136</sup> Brown JD. Potential adverse drug events with tetrahydrocannabinol (THC) due to drug-drug interactions. *J Clin Med.* 2020;9(4):919.
- <sup>137</sup> Zhu J, Peltekian KM. Cannabis and the liver: Things you wanted to know but were afraid to ask. *Can Liver J.* 2019;2(3):51-57.

- 
- <sup>138</sup> Fugh-Berman A, Wood S, Kogan M, Abrams D, Mathre ML, Robie A et coll. *Medical Cannabis: Adverse Effects & Drug Interactions*. Washington (DC) : District of Columbia Department of Health ; 2015. Dans : [https://doh.dc.gov/sites/default/files/dc/sites/doh/publication/attachments/Medical%20Cannabis%20Adverse%20Effects%20and%20Drug%20Interactions\\_0.pdf](https://doh.dc.gov/sites/default/files/dc/sites/doh/publication/attachments/Medical%20Cannabis%20Adverse%20Effects%20and%20Drug%20Interactions_0.pdf).
- <sup>139</sup> Cooper ZD. Adverse effects of synthetic cannabinoids: management of acute toxicity and withdrawal. *Curr Psychiatry Rep*. 2016;18(5):52.
- <sup>140</sup> Le Boisselier R, Alexandre J, Lelong-Boulouard V, Debruyne D. Focus on cannabinoids and synthetic cannabinoids. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101(2):220-229.
- <sup>141</sup> Chauchard E, Goncharov O, Krupitsky E, Gorelick DA. Cannabis withdrawal in patients with and without opioid dependence. *Subst Abus*. 2014;35(3):230-234.
- <sup>142</sup> Gorelick DA, Levin KH, Copersino ML, Heishman SJ, Liu F, Boggs DL et coll. Diagnostic criteria for cannabis withdrawal syndrome. *Drug Alcohol Depend*. 2012;123(1-3):141-147.
- <sup>143</sup> Davis JP, Smith DC, Morphew JW, Lei X, Zhang S. Cannabis withdrawal, posttreatment abstinence, and days to first cannabis use among emerging adults in substance use treatment: a prospective study. *J Drug Issues*. 2016;46(1):64-83.
- <sup>144</sup> Bonnet U, Preuss UW. The cannabis withdrawal syndrome: current insights. *Subst Abuse Rehabil*. 2017;8:9-37.
- <sup>145</sup> Perkonig A, Goodwin RD, Fiedler A, Behrendt S, Beesdo K, Lieb R et coll. The natural course of cannabis use, abuse and dependence during the first decades of life. *Addiction*. 2008;103(3):439-449.
- <sup>146</sup> Bonnet U, Specka M, Stratmann U, Ochwaldt R, Scherbaum N. Abstinence phenomena of chronic cannabis-addicts prospectively monitored during controlled inpatient detoxification: cannabis withdrawal syndrome and its correlation with delta-9-tetrahydrocannabinol and -metabolites in serum. *Drug Alcohol Depend*. 2014;143:189-197.
- <sup>147</sup> Tai S, Fantegrossi WE. Synthetic cannabinoids: pharmacology, behavioral effects, and abuse potential. *Curr Addict Rep*. 2014;1(2):129-136.
- <sup>148</sup> Verweij KJH, Agrawal A, Nat NO, Creemers HE, Huizink AC, Martin NG et coll. A genetic perspective on the proposed inclusion of cannabis withdrawal in DSM-5. *Psychol Med*. 2013;43(8):1713-1722.
- <sup>149</sup> Schacht JP, Selling RE, Hutchison KE. Intermediate cannabis dependence phenotypes and the FAAH C385A variant: an exploratory analysis. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009;203(3):511-517.
- <sup>150</sup> Cuttler C, Mischley LK, Sexton M. Sex differences in cannabis use and effects: a cross-sectional survey of cannabis users. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2016;1(1):166-175.
- <sup>151</sup> Delforterie MJ, Lynskey MT, Huizink AC, Creemers HE, Grant JD, Few LR et coll. The relationship between cannabis involvement and suicidal thoughts and behaviors. *Drug Alcohol Depend*. 2015;150:98-104.
- <sup>152</sup> Kelly C, Castellanos FX, Tomaselli O, Lisdahl K, Tamm L, Jernigan T et coll. Distinct effects of childhood ADHD and cannabis use on brain functional architecture in young adults. *NeuroImage Clin*. 2016;13:188-200.
- <sup>153</sup> Hughes JR, Naud S, Budney AJ, Fingar JR, Callas PW. Attempts to stop or reduce daily cannabis use: an intensive natural history study. *Psychol Addict Behav*.

---

2016;30(3):389-397.

- <sup>154</sup> Allsop DJ, Copeland J, Norberg MM, Fu S, Molnar A, Lewis J et coll. Quantifying the clinical significance of cannabis withdrawal. *PLoS One*. 2012;7(9):e44864.
- <sup>155</sup> Gates PJ, Sabioni P, Copeland J, Le Foll B, Gowing L. Psychosocial interventions for cannabis use disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(5):CD005336.
- <sup>156</sup> Kuppili PP, Parmar A, Gupta A, Balhara YPS. Role of yoga in management of substance-use disorders: a narrative review. *J Neurosci Rural Pract*. 2018;9(1):117-122.
- <sup>157</sup> Buchowski MS, Meade NM, Charboneau E, Park S, Dietrich MS, Cowan RL et coll. Aerobic exercise training reduces cannabis craving and use in non-treatment seeking cannabis-dependent adults. *PLoS One*. 2011;6(3):e17465.
- <sup>158</sup> Brezing CA, Levin FR. The current state of pharmacological treatments for cannabis use disorder and withdrawal. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43(1):173-194.
- <sup>159</sup> Mason BJ, Crean R, Goodell V, Light JM, Quello S, Shadan F et coll. A proof-of-concept randomized controlled study of gabapentin: effects on cannabis use, withdrawal and executive function deficits in cannabis-dependent adults. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(7):1689-1698.
- <sup>160</sup> Colizzi M, Fazio L, Ferranti L, Porcelli A, Masselis R, Marvulli D et coll. Functional genetic variation of the cannabinoid receptor 1 and cannabis use interact on prefrontal connectivity and related working memory behavior. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40(3):640-649.
- <sup>161</sup> Gates P, Albertella L, Copeland J. Cannabis withdrawal and sleep: a systematic review of human studies. *Subst Abuse*. 2016;37(1):255-269.
- <sup>162</sup> Haney M, Hart CL, Vosburg SK, Comer SD, Reed SC, Cooper ZD et coll. Effects of baclofen and mirtazapine on a laboratory model of marijuana withdrawal and relapse. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010;211(2):233-244.
- <sup>163</sup> Ogourtsova T, Kalaba M, Gelinas I, Korner-Bitensky N, Ware MA. Cannabis use and driving-related performance in young recreational users: a within-subject randomized clinical trial. *CMAJ Open*. 2018;6:E453-E462.
- <sup>164</sup> Bosker WM, Kuypers KPC, Theunissen EL, Surinx A, Blankespoor RJ, Skopp G et coll. Medicinal  $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol (dronabinol) impairs on-the-road driving performance of occasional and heavy cannabis users but is not detected in Standard Field Sobriety Tests. *Addiction*. 2012;107(10):1837-1844.
- <sup>165</sup> Downey LA, King R, Papafotiou K, Swann P, Ogden E, Boorman M et coll. The effects of cannabis and alcohol on simulated driving: Influences of dose and experience. *Accid Anal Prev*. 2013;50:879-886.
- <sup>166</sup> Bonar EE, Cranford JA, Arterberry BJ, Walton MA, Bohnert KM, Ilgen MA. Driving under the influence of cannabis among medical cannabis patients with chronic pain. *Drug Alcohol Depend*. 2019;195:193-197.
- <sup>167</sup> Asbridge M, Hayden JA, Cartwright JL. Acute cannabis consumption and motor vehicle collision risk: systematic review of observational studies and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e536.
- <sup>168</sup> Li M, Brady JE, DiMaggio CJ, Lusardi AR, Tzong KY, Li G. Marijuana use and motor vehicle crashes. *Epidemiol Rev*. 2012;34(1):65-72.
- <sup>169</sup> Hels T, Lyckegaard A, Simonsen KW, Steentoft A, Bernhoft IM. Risk of severe driver injury by driving with psychoactive substances. *Accid Anal Prev*. 2013;59:346-356.
- <sup>170</sup> Li G, Chihuri S, Brady JE. Role of alcohol and marijuana use in the initiation of fatal

- 
- two-vehicle crashes. *Ann Epidemiol.* 2017;27(5):342-347.e1.
- <sup>171</sup> Bondallaz P, Favrat B, Chtioui H, Fornari E, Maeder P, Giroud C. Cannabis and its effects on driving skills. *Forensic Sci Int.* 2016;268:92-102.
- <sup>172</sup> Ramaekers JG, Berghaus G, van Laar M, Drummer OH. Dose related risk of motor vehicle crashes after cannabis use. *Drug Alcohol Depend.* 2004;73(2):109-119.
- <sup>173</sup> Broyd SJ, van Hell HH, Beale C, Yücel M, Solowij N. Acute and chronic effects of cannabinoids on human cognition – a systematic review. *Biol Psychiatry.* 2016;79(7):557-567.
- <sup>174</sup> Park JY, Wu LT. Prevalence, reasons, perceived effects, and correlates of medical marijuana use: a review. *Drug Alcohol Depend.* 2017;177:1-13.
- <sup>175</sup> Abrams DI, Vizoso HP, Shade SB, Jay C, Kelly ME, Benowitz NL. Vaporization as a smokeless cannabis delivery system: a pilot study. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;82(5):572-578.
- <sup>176</sup> Hartley S, Simon N, Larabi A, Vaugier I, Barbot F, Quera-Salva M et coll. Effect of smoked cannabis on vigilance and accident risk using simulated driving in occasional and chronic users and the pharmacokinetic–pharmacodynamic relationship. *Clin Chem.* 2019;65(5):684-693.
- <sup>177</sup> Hartman RL, Huestis MA. Cannabis effects on driving skills. *Clin Chem.* 2013;59(3):478-492.
- <sup>178</sup> Amlung M. Cannabis-impaired driving in Canada: methodological challenges and emerging research priorities [editorial]. *Can J Addict.* 2018;9(3):15-17.
- <sup>179</sup> Vandrey R, Herrmann ES, Mitchell JM, Bigelow GE, Flegel R, LoDico C et coll. Pharmacokinetic profile of oral cannabis in humans: blood and oral fluid disposition and relation to pharmacodynamic outcomes. *J Anal Toxicol.* 2017;41(2):83-99.
- <sup>180</sup> Capler R, Bilsker D, Van Pelt K, MacPherson D. *Cannabis Use and Driving: Evidence review.* Vancouver (C.-B.) : Coalition canadienne des politiques sur les drogues ; 2017. Dans : [https://drugpolicy.ca/wp-content/uploads/2017/02/CDPC\\_Cannabis-and-Driving-Evidence-Review\\_FINALV2\\_March27-2017.pdf](https://drugpolicy.ca/wp-content/uploads/2017/02/CDPC_Cannabis-and-Driving-Evidence-Review_FINALV2_March27-2017.pdf).
- <sup>181</sup> Lois sur la conduite avec facultés affaiblies. Site Web du ministère de la Justice. 2019. <https://www.justice.gc.ca/fra/jp-cj/rlcfa-sidl/>.
- <sup>182</sup> Wong T, Kolber M. Electronic cigarettes – Hoot that helps, hurts or just hype? Edmonton (AB) : Tools for Practice, Collège des médecins de famille de l'Alberta ; 2020.
- <sup>183</sup> Wilsey B, Marcotte TD, Deutsch R, Gouaux B, Sakai S, Donaghe H. Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. *J Pain.* 2013;14(2):136-148.
- <sup>184</sup> Weiss ZF, Gore S, Foderaro A. Pneumomediastinum in marijuana users: a retrospective review of 14 cases. *BMJ Open Respir Res.* 2019;6(1):e000391.
- <sup>185</sup> Fitzcharles M, Niaki OZ, Hauser W, Hazlewood G, Société canadienne de rhumatologie. Position statement: a pragmatic approach for medical cannabis and patients with rheumatic diseases. *J Rheumatol.* 2019;46(5):532-538.
- <sup>186</sup> Serpell MG, Notcutt W, Collin C. Sativex long-term use: an open-label trial in patients with spasticity due to multiple sclerosis. *J Neurol.* 2013;260(1):285-295.
- <sup>187</sup> Organisation mondiale de la Santé, Division de la santé mentale et de la prévention des toxicomanies. *Cannabis: a health perspective and research agenda.* 1997. Dans : [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/63691/WHO\\_MSA\\_PSA\\_97.4.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/63691/WHO_MSA_PSA_97.4.pdf).

- 
- <sup>188</sup> Santé Canada. *Document médical autorisant la consommation de cannabis à des fins médicales en vertu du Règlement sur le cannabis*. Ottawa (ON) : Santé Canada ; 2018. Dans : [https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/marihuana/info/Document-medicale-FR.pdf](https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/marihuana/info/Document-medicale-FR.pdf). Date de consultation : le 23 octobre 2020.
- <sup>189</sup> Collège des médecins de famille de l'Alberta. *Cannabis for Medical Purposes Patient Medical Document*. Edmonton (AB) : Collège des médecins de famille de l'Alberta ; 2018. Dans : [http://www.cpsa.ca/wp-content/uploads/2018/05/4FINAL-Patient-Medical-Document\\_Cannabis-for-Medical-Purposes.pdf](http://www.cpsa.ca/wp-content/uploads/2018/05/4FINAL-Patient-Medical-Document_Cannabis-for-Medical-Purposes.pdf). Date de consultation : le 23 octobre 2020.
- <sup>190</sup> National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The current state of evidence and recommendations for research*. Washington (DC) : National Academies Press ; 2017.
- <sup>191</sup> Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV et coll. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313(24):2456-2473
- <sup>192</sup> Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(3):CD009270. doi:10.1002/14651858.CD009270.pub3.
- <sup>193</sup> Mammen G, Rueda S, Roerecke M, Bonato S, Lev-Ran S, Rehm J. Association of cannabis with long-term clinical symptoms in anxiety and mood disorders: a systematic review of prospective studies. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(4):17r11839.
- <sup>194</sup> Gobbi G, Atkin T, Zytynski T, Wang S, Askari S, Boruff J et coll. Association of cannabis use in adolescence and risk of depression, anxiety, and suicidality in young adulthood: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(4):426-434.
- <sup>195</sup> Hoch E, Niemann D, von Keller R, Schneider M, Friemel CM, Preuss UW et coll. How effective and safe is medical cannabis as a treatment of mental disorders? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;269(1):87-105.
- <sup>196</sup> Kansagara D, O'Neil M, Nugent S, Freeman M, Low A, Kondo K et coll. *Benefits and Harms of Cannabis in Chronic Pain or Post-traumatic Stress Disorder: A systematic review*. Washington (DC) : Department of Veterans Affairs (US) ; 2017.
- <sup>197</sup> Fabre LF, McLendon D. The efficacy and safety of nabilone (a synthetic cannabinoid) in the treatment of anxiety. *J Clin Pharmacol*. 1981;21(S1):377S-382S.
- <sup>198</sup> Glass RM, Uhlenhuth EH, Hartel FW, Schuster CR, Fischman MW. Single-dose study of nabilone in anxious volunteers. *J Clin Pharmacol*. 1981;21(S1):383S-396S.
- <sup>199</sup> Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E, Karniol IG. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacol (Berl)*. 1982;76(3):245-250.
- <sup>200</sup> Budney AJ, Vandrey RG, Hughes JR, Thostenson JD, Bursac Z. Comparison of cannabis and tobacco withdrawal: severity and contribution to relapse. *J Subst Abuse Treat*. 2008;35(4):362-368.
- <sup>201</sup> Jetly R, Heber A, Fraser G, Boisvert D. The efficacy of nabilone, a synthetic cannabinoid, in the treatment of PTSD-associated nightmares: a preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over design study. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;51:585-588.
- <sup>202</sup> Aviram J, Samuelly-Leichtag G. Efficacy of cannabis-based medicines for pain management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.

---

*Pain Physician*. 2017;20(6):E755-E796.

- <sup>203</sup> Amato L, Minozzi S, Mitrova Z, Parmelli E, Saulle R, Cruciani F et coll. Systematic review of safeness and therapeutic efficacy of cannabis in patients with multiple sclerosis, neuropathic pain, and in oncological patients treated with chemotherapy. *Epidemiol Prev*. 2017;41(5-6):279-293.
- <sup>204</sup> Meng H, Johnston B, Englesakis M, Moulin DE, Bhatia A. Selective cannabinoids for chronic neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2017;125(5):1638-1652.
- <sup>205</sup> Abrams DI. The therapeutic effects of cannabis and cannabinoids: An update from the National Academies of Sciences, Engineering and Medicine report. *Eur J Intern Med*. 2018;49:7-11.
- <sup>206</sup> Mucke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3(3):CD012182.
- <sup>207</sup> Stockings E, Campbell G, Hall WD, Nielsen S, Zagic D, Rahman R et coll. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. *Pain*. 2018;159(10):1932-1954.
- <sup>208</sup> Häuser W, Petzke F, Fitzcharles MA. Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for chronic pain management – an overview of systematic reviews. *Eur J Pain*. 2018;22(3):455-470.
- <sup>208</sup> de Vries M, van Rijckevorsel DCM, Vissers KCP, Wilder-Smith OHG, van Goor H, Pain and Nociception Neuroscience Research Group. Tetrahydrocannabinol does not reduce pain in patients with chronic abdominal pain in a phase 2 placebo-controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(7):1079-1086.e4.
- <sup>209</sup> de Vries M, van Rijckevorsel DCM, Vissers KCP, Wilder-Smith OHG, van Goor H, Pain and Nociception Neuroscience Research Group. Tetrahydrocannabinol does not reduce pain in patients with chronic abdominal pain in a phase 2 placebo-controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(7):1079-1086.e4.

## Sources additionnelles

- Agrawal A, Budney AJ, Lynskey MT. The co-occurring use and misuse of cannabis and tobacco: a review. *Addiction*. 2012;107(7):1221-1233.
- Calvignoni D, Hurd YL, Harkany T, Keimpema E. Neuronal substrates and functional consequences of prenatal cannabis exposure. *Eur Child Adolescent Psychiatry*. 2014;23(10):931-941.
- Cooper ZD, Comer SD, Haney M. Comparison of the analgesic effects of dronabinol and smoked marijuana in daily marijuana smokers. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(10):1984-1992. doi: 10.1038/npp.2013.97.
- Gillespie NA, Aggen SH, Neale MC, Knudsen GP, Krueger RF, South SC et coll. Associations between personality disorders and cannabis use and cannabis use disorder: a population-based twin study. *Addiction*. 2018;113(8):1488-1498.
- Grant I, Atkinson JH, Gouaux B, Wilsey B. Medical marijuana: clearing away the smoke. *Open Neurol J*. 2012;6:18-25.
- Huizink AC. Prenatal cannabis exposure and infant outcomes: overview of studies.

---

*Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014;52:45-52.

- Issa MA, Narang S, Jamison RN, Michna E, Edwards RR, Penetar DM et coll. The subjective psychoactive effects of oral dronabinol studied in a randomized, controlled crossover clinical trial for pain. *Clin J Pain*. 2014;30(6):472-478.
- Karschner EL, Darwin WD, McMahon RP, Liu F, Wright S, Goodwin RS et coll. Subjective and physiological effects after controlled Sativex and oral THC administration. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(3):400-407.
- Kurzthaler I, Bodner T, Kemmler G, Entner T, Wissel J, Berger T et coll. The effect of nabilone on neuropsychological functions related to driving ability: an extended case series. *Hum Psychopharmacol*. 2005;20(4):291-293.
- Mendelson JH, Mello NK. Reinforcing properties of oral delta 9-tetrahydrocannabinol, smoked marijuana, and nabilone: influence of previous marijuana use. *Psychopharmacology (Berl)*. 1984;83(4):351-356.
- National Institute on Drug Abuse. *Opioid Risk Tool*. Bethesda (MD) : National Institute on Drug Abuse ; 2005. Dans : <https://www.drugabuse.gov/sites/default/files/files/OpioidRiskTool.pdf>. Date de consultation : le 6 novembre 2020.
- Rabin RA, George TP. A review of co-morbid tobacco and cannabis use disorders: possible mechanisms to explain high rates of co-use. *Am J Addict*. 2015;24(2):105-116.
- Ream GL, Benoit E, Johnson BD, Dunlap E. Smoking tobacco along with marijuana increases symptoms of cannabis dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2008;95(3):199-208.
- Skinner H. The Drug Abuse Screening Test. *Addict Behav*. 1982;7:363-371.
- U.S. Department of Health and Human Services. Screening, Brief Intervention, and Referral to Treatment (SBIRT). Site Web de la Substance Abuse and Mental Health Services Administration. <https://www.samhsa.gov/sbirt>. Date de consultation : le 6 novembre 2020.
- Vandrey RG, Budney AJ, Moore BA, Hughes JR. A cross-study comparison of cannabis and tobacco withdrawal. *Am J Addict*. 2005;14(1):54-63.
- Ware MA, St Arnaud-Trempe E. The abuse potential of the synthetic cannabinoid nabilone. *Addiction*. 2010;105(3):494-503.
- Wesnes KA, Annas P, Edgar CJ, Deeprose C, Karlsten R, Philipp A et coll. Nabilone produces marked impairments to cognitive function and changes in subjective state in healthy volunteers. *J Psychopharmacol*. 2010;24(11):1659-1669.
- Wilsey B, Atkinson JH, Marcotte TD, Grant I. The medicinal cannabis treatment agreement: providing information to chronic pain patients through a written document. *Clin J Pain*. 2015;31(12):1087-1096.