5

Dissiper la fumée entourant le cannabis

Usage de cannabis et de cannabinoïdes à des fins médicales

Justine Renard, Ph.D.,
analyste principale, Recherche et politiques, CCDUS

Nitika Sanger, Ph.D.,
analyste, Recherche et politiques, CCDUS

Robert Gabrys, Ph.D.,
analyste principal, Recherche et politiques, CCDUS

Le présent rapport est le cinquième d'une série sur les effets du cannabis sur divers aspects du fonctionnement et du développement de la personne. Les autres rapports, eux, portent sur le lien entre l'usage régulier de cannabis et la santé mentale, l'usage régulier de cannabis et le fonctionnement cognitif, les effets du cannabis pendant la grossesse et l'allaitement, le cannabis au volant, les troubles respiratoires causés par le cannabis, ainsi que le cannabis comestible, les extraits de cannabis et le cannabis pour usage topique. Le présent rapport s'adresse aux chercheurs et aux professionnels de la santé.

Points clés

- Environ 13 % des personnes vivant au Canada déclarent consommer du cannabis à des fins médicales; la majorité d'entre elles (74 %) n'ont aucun document fourni par un professionnel de la santé autorisant cet usage.
- La plupart des personnes qui ont recours au cannabis à des fins médicales déclarent percevoir des effets bénéfiques pour un vaste éventail de problèmes de santé.
- L'usage de cannabis et de cannabinoïdes pour traiter la plupart des problèmes de santé, surtout comme traitement de première intention, n'est étayé par aucune donnée clinique.
- De nombreuses études sont en cours pour déterminer si les cannabinoïdes sont efficaces dans le traitement des symptômes de divers problèmes de santé, comme la douleur, le cancer, les troubles psychiatriques, les troubles neurodégénératifs et le trouble lié à l'usage de substances. Les résultats générés par certaines d'entre elles sont prometteurs.
- Les prestataires de soins de santé représentent un point de contact important pour les personnes qui cherchent de l'information sur l'usage de cannabis à des fins médicales. Les études montrent toutefois qu'ils pourraient ne pas avoir la formation souhaitée pour discuter de l'usage de cannabis à des fins médicales avec leurs patients ou pour autoriser des produits à ces fins.
- Il faudrait accorder une attention particulière à fournir aux professionnels de la santé l'information dont ils ont besoin pour approfondir leurs connaissances et discuter avec leurs patients d'usage de cannabis à des fins médicales.

Centre canadien sur **les dépendances et l'usage de substances**
Données. Engagement. Résultats.

Contexte

L'usage de cannabis à des fins médicales est courant au Canada. Comme l'a montré l'Enquête canadienne sur le cannabis de 2022, environ 13 % des personnes vivant au Canada ont consommé du cannabis pour une raison médicale au cours de l'année précédente. La majorité d'entre elles (74 %) n'avaient aucun document fourni par un professionnel de la santé appuyant ou autorisant une telle consommation (Santé Canada, 2022). L'usage de cannabis à des fins médicales semble plus fréquent chez les personnes des groupes plus âgés, même s'il s'observe aussi chez les adultes en devenir (18 à 25 ans) (Smith et coll., 2019). Des études récentes suggèrent que les femmes seraient plus susceptibles que les hommes de consommer des produits de cannabis pour gérer des problèmes de santé physique ou mentale (Wadsworth et coll., 2023). Le cannabis et les cannabinoïdes sont utilisés pour prendre en charge divers problèmes de santé, les plus courants étant la douleur, les troubles du sommeil, l'anxiété et la dépression (Corroon et Phillips, 2018; Kalaba et Ware, 2022; Kosiba et coll., 2019; Sexton et coll., 2016; Tumati et coll., 2021; Turna et coll., 2019a; Wadsworth et coll., 2023).

La plupart des personnes qui ont recours au cannabis à des fins médicales déclarent des effets bénéfiques pour un large éventail de problèmes de santé (Boehnke et coll., 2019; Cuttler et coll., 2018; Sexton et coll., 2016; Tumati et coll., 2021). Dans l'Enquête canadienne sur le cannabis de 2022, 68 % des personnes ayant consommé du cannabis à des fins médicales dans l'année précédente ont déclaré des bienfaits pour la santé physique, et 66 % ont déclaré des bienfaits pour la santé mentale (Santé Canada, 2022). Au même moment, l'intérêt pour les produits de santé contenant du cannabis – qui n'exigent aucune supervision d'un praticien – connaît une hausse, en particulier pour les produits contenant du cannabidiol (CBD) (Santé Canada, 2020). Si un intérêt grandissant braque les projecteurs sur ce marché, l'innocuité et l'efficacité de ces produits pour traiter des problèmes de santé sont toutefois loin d'être établies dans la plupart des cas. Dans une étude sur les descriptions de produits de CBD, plus de la moitié de ces celles-ci déclaraient pouvoir traiter des problèmes de santé (Zenone et coll., 2021). Chose certaine, il est plus que jamais nécessaire de faire connaître aux consommateurs de cannabis les dernières données probantes sur son usage à des fins médicales.

De nombreuses études précliniques confirment l'importance du système endocannabinoïde pour la santé physique et mentale (Fisher et coll., 2021; Meccariello, 2020; Walker et coll., 1999). En ciblant divers aspects de ce système, on peut améliorer les résultats dans bon nombre de modèles animaux de maladies (Mayo et coll., 2022). Malheureusement, les données précliniques ne se sont pas toujours traduites en résultats concrets dans les essais cliniques, et les données cliniques appuyant l'usage du cannabis et des cannabinoïdes pour traiter la majorité des problèmes de santé demeurent controversées, du moins comme traitement de première intention. Cela dit, certaines données probantes ont montré que lorsque les médicaments classiques sont inefficaces, les cannabinoïdes peuvent aider à soulager les symptômes associés à certains troubles. Par exemple, au Canada, le nabiximols (vendu sous le nom commercial de Sativex), le nabilone (Cesamet) et le cannabidiol (Epidiolex) sont les seuls produits cannabinoïdes dont l'utilisation est approuvée pour traiter certains problèmes de santé précis. Ainsi, le nabilone est indiqué pour le soulagement des nausées et des vomissements graves consécutifs à la thérapie anticancéreuse, alors que le nabiximols est indiqué comme traitement auxiliaire ou complémentaire pour le soulagement symptomatique de la spasticité chez les adultes souffrant de sclérose en plaques qui n'ont pas adéquatement répondu à d'autres formes de traitement et chez qui l'on décèle une amélioration significative lors de l'essai initial du traitement au nabiximols. L'utilisation de l'Epidiolex a récemment été approuvée au Canada pour traiter deux types d'épilepsie infantile réfractaire aux traitements (les syndromes de Dravet et de Lennox-Gastaut).

Le tableau 1 présente les médicaments cannabinoïdes utilisés à des fins thérapeutiques et dans le cadre d'essais cliniques. Beaucoup études sont en cours pour déterminer si les cannabinoïdes sont efficaces dans le traitement des symptômes de nombreux problèmes de santé, comme la douleur, le cancer, l'épilepsie, les troubles psychiatriques, les troubles neurodégénératifs et le trouble lié à l'usage de substances. Les résultats générés par certaines de ces études sont prometteurs.

En 2017, les National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (NASEM) ont publié un rapport intitulé The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: *The Current State of Evidence and Recommendations for Research* (« rapport 2017 des NASEM »). On y trouve une synthèse exhaustive des effets du cannabis et des cannabinoïdes sur la santé, de même que des recommandations pour promouvoir la recherche sur le cannabis et guider les recommandations en santé publique (National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, 2017). Le présent rapport présente plutôt une synthèse des études récentes (c.-à-d. celles publiées depuis le rapport des NASEM) portant sur l'usage de cannabis et de cannabinoïdes à des fins médicales et met l'accent sur les revues systématiques et les méta-analyses d'essais cliniques. Il ne constitue donc pas une revue exhaustive de la littérature et ne vise ni à fournir des lignes directrices médicales ni à garantir l'innocuité et l'efficacité d'un quelconque produit de cannabis.

Cannabinoïdes

La plante de cannabis contient des centaines de substances chimiques connues sous le nom de « phytocannabinoïdes » ou de cannabinoïdes naturels. Par exemple, le Δ9-tétrahydrocannabinol (THC) est la composante psychoactive de la plante de cannabis principalement responsable de « l'effet euphorique » ressenti après avoir mangé ou inhalé cette substance. Le cannabidiol (CBD), un autre cannabinoïde naturel, contribue à de nombreux effets pharmacologiques du cannabis, sans toutefois causer d'euphorie. Parmi les autres cannabinoïdes naturels présents dans le cannabis à des teneurs nettement inférieures à celle du THC et du CBD, on compte le cannabigérol (CBG), le cannabivarin (CBV) et le cannabichromène (CBC). Il existe également des cannabinoïdes synthétiques (c.-à-d. fabriqués en laboratoire) dont les fonctions sont semblables au THC ou à d'autres cannabinoïdes naturels. Certains d'entre eux, comme le nabiximols (Sativex) et le nabilone (Cesamet) ont des usages thérapeutiques. Cependant, d'autres cannabinoïdes synthétiques (p. ex. Spice, K2) sont des substances contrôlées en vertu de la Loi réglementant certaines drogues et autres substances et sont consommés exclusivement à des fins récréatives, et non médicales.

Système endocannabinoïde

Le corps humain produit des substances appelées endocannabinoïdes, dont l'anandamide (AEA) et le 2-arachidonoylglycérol (2-AG), similaires au THC, qui prennent effet en s'attachant aux récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 et en les activant. La plus grande concentration de récepteurs CB1 se trouve dans le système nerveux central (cerveau et moelle épinière), où ils régularisent le niveau d'activité des neurones. On les retrouve également en quantités moindres ailleurs dans le corps, notamment sur les cellules principalement responsables de l'inflammation et de l'immunité. Contrairement aux récepteurs CB1, les récepteurs CB2 sont principalement exprimés à l'extérieur du cerveau et de la moelle spinale (c.-à-d. le système nerveux périphérique), surtout par les cellules immunitaires et inflammatoires. On les retrouve également en quantités moindres dans le cerveau (comparativement au reste de l'organisme), plus particulièrement à la surface des cellules gliales. Le système endocannabinoïde, qui comprend les endocannabinoïdes, leurs enzymes de synthèse et de dégradation et les récepteurs CB1 et CB2, régule plusieurs fonctions du cerveau et du corps, notamment l'apprentissage et la mémoire, le sommeil, les émotions, la douleur, l'immunité, la température et l'inflammation.

Tableau 1. Nom et mode d'administration des médicaments cannabinoïdes les plus utilisés à des fins thérapeutiques et lors d'essais cliniques

Nom usuel	Nom commercial	Cannabinoïde	Mode d'administration
Cannabidiol[1] (huile de qualité pharmaceutique)	Epidiolex	CBD	Oral (liquide)
Nabiximols[1]	Sativex	THC et CBD d'origine végétale en proportions égales	Sublingual (vaporisateur)
Nabilone[1]	Cesamet Canemes	Analogue synthétique du THC	Oral (comprimé)
Dronabinol	Marinol Syndros	THC de source synthétique	Oral (comprimé)

1 Le nabilone, le nabiximols et le cannabidiol sont approuvés au Canada comme traitement auxiliaire pour des indications précises. Parmi celles-ci, notons les nausées et vomissements graves consécutifs à la chimiothérapie (nabilone), la spasticité associée à la sclérose en plaques (nabiximols) et deux types d'épilepsie infantile réfractaire aux traitements (les syndromes de Dravet et de Lennox-Gastaut) (cannabidiol).

Douleur

La douleur semble être la raison médicale la plus fréquente du recours au cannabis. La plupart des personnes qui consomment du cannabis pour cette raison rapportent qu'il soulage efficacement leur douleur (Boehnke et coll., 2019; Kalaba et coll., 2021; Sexton et coll., 2016; Tumati et coll., 2021). Des études cliniques semblent indiquer que les cannabinoïdes pourraient réduire la douleur; les conclusions quant à la taille de l'effet varient toutefois d'une étude à l'autre et selon les sous-types de douleur.

Douleur neuropathique

Le rapport 2017 des NASEM a conclu qu'il existe un volume important de données probantes indiquant que les produits à base de cannabis, comme les extraits de cannabis et les cannabinoïdes synthétiques, seraient efficaces pour traiter la douleur neuropathique (NASEM, 2017).

Une revue systématique de revues systématiques plus récente a passé en revue 15 essais cliniques randomisés (ECR), dont 13 portaient sur la douleur neuropathique (les deux derniers s'intéressaient à la douleur causée par le cancer). Selon ces essais, 39 % des patients qui consommaient des cannabinoïdes (comparativement à 30 % des patients sous placebo) ont rapporté une réduction d'au moins 30 % de l'intensité de leur douleur. La revue a toutefois conclu qu'il subsistait des incertitudes sur la capacité des cannabinoïdes à soulager la douleur neuropathique (Allan et coll., 2018). Dans la même veine, une méta-analyse a conclu que le traitement par cannabinoïdes (nabiximols, nabilone, cannabis) permettait de réduire la douleur chez les personnes souffrant de douleur chronique associée à divers problèmes médicaux, tout en soulevant des inquiétudes concernant l'innocuité (Yanes et coll., 2019). Une revue systématique et méta-analyse de 36 ECR a conclu que des preuves scientifiques de certitude modérée appuyaient l'usage de cannabinoïdes dans un traitement de deux semaines de la douleur chronique non cancéreuse, mais a également relevé des incidents thérapeutiques légers. La certitude des données diminuait toutefois pour les périodes plus longues que deux semaines (Johal et coll., 2020).

Plusieurs revues systématiques et méta-analyses ultérieures ont conclu que l'administration de cannabinoïdes par inhalation ou par voie orale ou oromucosale pouvait procurer une petite réduction de la douleur chez les personnes atteintes de douleur chronique non cancéreuse (Dykukha et coll., 2021; Wong et coll., 2020). La revue systématique la plus récente sur le sujet, portant sur 32 ECR, a conclu que le cannabis non inhalé entraînait une amélioration allant de très légère à légère pour un éventail de résultats associés à la douleur chronique, notamment son soulagement ainsi que l'amélioration des fonctions physiques et de la qualité du sommeil (Wang et coll., 2021). Pour en savoir plus, consulter la page Medical cannabis or cannabinoids for chronic pain : a clinical practice guideline.

Fibromyalgie

Le rapport 2017 des NASEM a conclu qu'il existe des données scientifiques de certitude modérée suggérant que les cannabinoïdes, en particulier le nabiximols, pourraient soulager certains symptômes liés à la fibromyalgie, tels que les problèmes de sommeil (NASEM, 2017).

Des études cliniques récentes se sont penchées sur l'utilité des cannabinoïdes en tant que traitement analgésique efficace contre la fibromyalgie et ses symptômes associés, comme le trouble du sommeil, l'anxiété et la dépression (Habib et Artul, 2018; Habib et Avisar, 2018; Sagy et coll., 2019; Yassin et coll., 2019). Plus récemment, une analyse critique des données cliniques disponibles à propos des effets thérapeutiques des cannabinoïdes sur la fibromyalgie a fait ressortir un manque de rigueur et des limites importantes sur le plan méthodologique, ce qui empêche de tirer des conclusions définitives (Cameron et Hemingway, 2020). Plusieurs autres revues systématiques en sont arrivées à des conclusions similaires, indiquant qu'il faudra plus d'études de qualité pour déterminer la posologie et la durée du traitement, recenser les effets indésirables et répondre aux questionnements entourant la dépendance (Khurshid et coll., 2021; Kurlyandchik et coll., 2021; Berger et coll., 2020).

Cancer

Douleur causée par le cancer

Le rapport 2017 des NASEM a conclu qu'il existe des données de certitude élevée appuyant l'efficacité du cannabis et des cannabinoïdes dans le traitement de la douleur chronique, y compris la douleur causée par le cancer (NASEM, 2017).

Or, d'autres méta-analyses et revues systématiques d'essais cliniques récentes ont depuis conclu qu'il manquait de données probantes indiquant que les cannabinoïdes (p. ex. le nabiximols ou le THC) procurent un soulagement substantiel de la douleur chez les patients souffrant de douleur réfractaire causée par le cancer, que ce soit comme traitement auxiliaire ou comme traitement de substitution aux opioïdes (Boland et coll., 2020; Fallon et coll., 2017; Urbina et Duran, 2016; Hauser et coll., 2019; Tateo, 2017; Tallant et coll., 2020). Toutefois, certaines données suggèrent que les cannabinoïdes pourraient améliorer la qualité de vie (Lichtman et coll., 2018). Cela dit, les données scientifiques appuyant (ou réfutant) l'efficacité du cannabis et des cannabinoïdes pour traiter la douleur causée par le cancer sont limitées à l'heure actuelle.

Nausées et vomissements

Le rapport 2017 des NASEM indique qu'il existe des données concluantes sur l'efficacité des cannabinoïdes oraux comme antinauséeux pour traiter les nausées et les vomissements induits par la chimiothérapie (NASEM, 2017). La même année, une revue systématique a démontré que le THC était plus efficace que les antinauséeux tels que la prochlorpérazine, la métoclopramide et le dompéridone pour diminuer les nausées et les vomissements induits par la chimiothérapie chez les enfants et les adolescents, tout en soulevant la possibilité d'effets indésirables modérés comme la somnolence et les étourdissements (Wong et coll., 2017). Une évaluation générale de revues systématiques a aussi conclu qu'il existe des données probantes raisonnables indiquant que les cannabinoïdes peuvent soulager les nausées et les vomissements associés à la chimiothérapie. Toutefois, la fréquence élevée d'effets indésirables comme les étourdissements, la sédation, la confusion et la dissociation a amené les auteurs à suggérer que ces effets pouvaient potentiellement interférer avec les bienfaits (Allan et coll., 2018). En droite ligne avec les analyses documentaires précédentes, un ECR multicentrique a démontré qu'ajouter du THC, du CBD ou les deux à un traitement antinauséeux diminue les nausées et les vomissements; cet usage était toutefois associé à des effets secondaires modérés comme la sédation, les étourdissements ou la désorientation (Grimison et coll., 2020).

Au Canada, le nabilone (Cesamet) est indiqué pour le traitement des nausées et des vomissements graves consécutifs à la chimiothérapie.

Cachexie causée par le cancer

Le rapport 2017 des NASEM a conclu que les données probantes sont insuffisantes pour confirmer que le cannabis et les cannabinoïdes soulagent les symptômes associés à la cachexie causée par le cancer (NASEM, 2017). Une méta-analyse de trois essais cliniques a montré que les cannabinoïdes stimulaient l'appétit chez ces patients, mais qu'ils n'amélioraient pas leur qualité de vie globale et provoquaient des incidents thérapeutiques légers (Wang et coll., 2019). En comparaison, deux revues systématiques d'essais cliniques plus récentes ont conclu à un manque de données probantes sur l'efficacité des cannabinoïdes pour traiter la cachexie, ce qui indique que d'autres recherches sur leur efficacité clinique sont nécessaires (Hammond et coll., 2021; Razmovski-Naumovski et coll., 2022).

Troubles neurologiques et neurodégénératifs

Sclérose en plaques (SP)

Le rapport 2017 des NASEM a conclu qu'il existe des données de certitude élevée appuyant l'efficacité des cannabinoïdes oraux pour améliorer les symptômes autodéclarés de spasticité associés à la SP, même s'il y a peu de données disponibles quant à l'effet sur la spasticité lorsqu'elle est mesurée par un professionnel de la santé (NASEM, 2017). Plus récemment, une revue narrative a établi que le nabiximols avait des effets positifs sur la spasticité chez les personnes atteintes de SP (Conte et coll., 2021), et un ECR sur la spasticité dans la SP a montré qu'un traitement par cannabinoïdes entraînait des effets positifs sur l'équilibre et la marche (De Blasiis et coll., 2021).

Un ECR comparant le CBD en vaporisateur oromucosal avec des antispasmodiques de première intention a conclu que le CBD en vaporisateur était plus efficace pour améliorer la spasticité dans la SP réfractaire que les antispasmodiques de première intention (Markova et coll., 2019). Un autre ECR a montré que le CBD en vaporisateur oromucosal réduisait la durée et la gravité des épisodes de spasticité chez les personnes atteintes de SP réfractaire. Plus précisément, les personnes atteintes d'une SP gravement réfractaire ont obtenu des bienfaits thérapeutiques (sous forme d'une réduction numérique de leurs scores), alors qu'aucun résultat statistiquement significatif n'a été obtenu pour les personnes atteintes d'une forme réfractaire modérée (Meuth et coll., 2020).

Au Canada, le nabiximols (Sativex) sert de traitement auxiliaire pour le soulagement symptomatique de la spasticité chez les adultes souffrant de SP qui n'ont pas suffisamment répondu à d'autres formes de traitement et chez qui l'on décèle une amélioration significative lors d'un essai initial du traitement.

Maladie d'Alzheimer

Le rapport 2017 des NASEM a conclu qu'il existe un volume limité de données appuyant l'hypothèse selon laquelle les cannabinoïdes pourraient aider à traiter les symptômes de la maladie d'Alzheimer (NASEM, 2017); les données disponibles n'étaient pas suffisamment fiables et uniformes pour établir des conclusions définitives.

Depuis, une revue systématique et méta-analyse récente portant sur des ECR a mis en évidence des données préliminaires montrant que les cannabinoïdes oraux (dronabinol, nabilone, THC oral) améliorent les symptômes neuropsychiatriques chez les personnes atteintes de démence (Bahji et coll., 2020). En revanche, une

méta-analyse encore plus récente de quatre ECR portant sur la maladie d'Alzheimer, la démence vasculaire et la démence mixte a présenté des données non concluantes quant aux effets des cannabinoïdes (dronabinol, nabilone, THC oral) sur la démence et a souligné que ceux-ci devront être étudiés davantage (Kuharic et coll., 2021). Plusieurs autres revues systématiques n'ont pas trouvé de données concluantes appuyant l'utilisation de cannabinoïdes pour traiter l'agressivité et l'agitation chez les patients atteints de démence et de la maladie d'Alzheimer (Charernboon et coll., 2021; Paunescu et coll., 2020; Ruthirakuhan et coll., 2019).

Maladie de Parkinson

Le rapport 2017 des NASEM a conclu que les données probantes sont insuffisantes pour confirmer que les cannabinoïdes – des composés issus du cannabis – peuvent faciliter la prise en charge des symptômes associés à la maladie de Parkinson (NASEM, 2017).

La plupart des données cliniques existantes semblent indiquer que les cannabinoïdes (p. ex. nabilone, CBD) ont un effet minime sur les fonctions motrices, mais qu'ils pourraient être bénéfiques pour gérer les symptômes non moteurs comme l'anxiété et les troubles du sommeil (Carroll et coll., 2004; de Faria et coll., 2020; Chagas et coll., 2014; Peball et coll., 2020). Selon une revue systématique plus récente portant sur des essais et des études non contrôlées, il n'y a pas de données suffisantes pour recommander l'usage de cannabinoïdes pour traiter les symptômes de la maladie de Parkinson comme la dyskinésie due à la lévodopa, l'anxiété et les tremblements (Bougea et coll., 2020). Une revue systématique d'études randomisées et non randomisées n'a pas trouvé de preuves suffisantes pour recommander le cannabis comme traitement de la maladie de Parkinson, mais a relevé des bienfaits comme la réduction de l'anxiété et le soulagement de la douleur – une bonne raison de mener des études plus poussées (Urbi et coll., 2022).

Convulsions

Le rapport 2017 des NASEM a conclu que les données probantes sont insuffisantes pour confirmer l'existence d'un lien entre les cannabinoïdes et leur efficacité dans le traitement des convulsions; aucune conclusion ne peut donc être formulée (NASEM, 2017). Depuis, le CBD a néanmoins reçu beaucoup d'attention en raison de ses effets thérapeutiques sur certaines formes d'épilepsie. En effet, plusieurs ECR récents menés auprès d'enfants et de jeunes adultes atteints des syndromes de Dravet et de Lennox-Gastaut ont montré que le CBD d'origine végétale hautement purifié (Epidiolex), pris en concomitance avec des antiépileptiques, réduisait considérablement la fréquence des convulsions. Cependant, des effets indésirables légers à modérés ont été relevés, notamment la sédation, la diarrhée, des vomissements, une perte d'appétit et des taux d'enzymes hépatiques élevés. Deux ECR subséquents ont confirmé l'innocuité et l'efficacité de l'administration à long terme de CBD (Epidiolex) pour réduire la fréquence des convulsions chez les patients atteints des syndromes de Dravet et de Lennox-Gastaut (Devinsky et coll., 2019; Laux et coll., 2019). Des études ont aussi suggéré que l'administration de CBD (Epidiolex) pourrait améliorer la qualité de vie et l'humeur chez les patients adultes atteints d'épilepsie réfractaire au traitement, indépendamment de ses effets positifs sur la réduction des convulsions (Gaston et coll., 2019).

Une méta-analyse de quatre ECR a confirmé qu'un traitement par CBD, en association ou non avec le clobazam, était efficace pour réduire la fréquence des convulsions dans les cas de syndromes de Dravet et de Lennox-Gastaut. La prise de CBD seule était associée à moins d'effets indésirables que la combinaison de CBD et de clobazam (Devinsky et coll., 2020). Une autre analyse d'ECR auprès de patients atteints des syndromes de Dravet et de Lennox-Gastaut a montré que la prise de CBD en combinaison avec du clobazam réduisait la fréquence des convulsions, mais qu'elle provoquait une sédation et une somnolence accrues, comparativement aux patients qui ne recevaient que le traitement par clobazam (Gunning et coll., 2021). Prises ensemble, ces conclusions semblent indiquer que même si la combinaison du CBD et du clobazam réduit efficacement la fréquence des convulsions, elle entraîne plus d'effet indésirable que les composés individuels.

Plusieurs revues systématiques et méta-analyses ont conclu que le CBD, pris en combinaison avec les antiépileptiques classiques, réduisait efficacement la fréquence des convulsions dans les cas des syndromes de Dravet et de Lennox-Gastaut, mais ont relevé des taux d'incidents thérapeutiques plus élevés comparativement au placebo (Lattanzi et coll., 2020a; Lattanzi et coll., 2021). L'absence de randomisation pour l'administration concomitante de clobazam et la petite taille des échantillons des ECR en cours sont deux limites de ces essais (Lattanzi et coll., 2020b). Plus récemment, des essais cliniques et des revues systématiques d'essais cliniques sont arrivés à des conclusions semblables à celles présentées dans cette section (Patel et coll., 2021; Scheffer et coll., 2021; Treves et coll., 2021).

L'utilisation de l'Epidiolex (CBD d'origine végétale hautement purifié) a récemment été approuvée au Canada pour traiter les convulsions associées aux syndromes de Dravet et de Lennox-Gastaut chez les patients de deux ans et plus.

Troubles psychiatriques et de santé mentale

Psychose et schizophrénie

Le rapport 2017 des NASEM a conclu que les données probantes sont insuffisantes pour confirmer le lien entre l'usage de cannabis et de meilleurs résultats cliniques chez les personnes souffrant de schizophrénie et d'autres psychoses (NASEM, 2017).

De plus, le lien entre l'usage fréquent de cannabis et un risque accru de psychose, particulièrement chez les personnes ayant des antécédents familiaux de trouble psychotique, les adolescents et les personnes consommant des produits à teneur élevée en THC, est appuyé par un volume croissant de données (Konefal et coll., 2019; Petrilli et coll., 2022; Robinson et coll., 2022).

Dans une étude menée auprès de 88 patients atteints de schizophrénie, les patients qui recevaient du CBD comme traitement auxiliaire ont constaté une amélioration de leurs symptômes psychotiques et de leur rendement cognitif comparativement au groupe placebo (McGuire et coll., 2018). À l'inverse, dans une autre étude portant sur des patients atteints de schizophrénie, le traitement auxiliaire par CBD n'a entraîné aucune amélioration des symptômes cognitifs ou psychotiques. Par ailleurs, à l'exception d'une sédation plus importante chez les patients recevant du CBD, les effets secondaires (diarrhées, nausées et céphalées) rapportés étaient semblables pour les groupes sous traitement et sous placebo.

On suppose que les effets antipsychotiques potentiels du CBD seraient dus à son interaction avec divers mécanismes des voies de signalisation cellulaire dans les régions du cerveau impliquées dans la schizophrénie, tels que l'hippocampe et le striatum ventraux (Hudson et coll., 2019; Renard et coll., 2016). Un essai récent mené auprès de 33 participants à risque élevé de psychose n'ayant jamais pris d'antipsychotique a d'ailleurs montré que le CBD normalisait l'activation neuronale dans l'hippocampe, le mésencéphale et le striatum, des régions du cerveau fortement impliquées dans l'apparition de la psychose et des symptômes psychotiques (Bhattacharyya et coll., 2018). D'autres études seront cependant nécessaires pour comprendre les mécanismes expliquant les effets antipsychotiques potentiels du CBD.

Troubles anxieux

Le soulagement de l'anxiété est l'une des raisons les plus fréquentes de consommer du cannabis (Cuttler et coll., 2018; Kosiba et coll., 2019; Sexton et coll., 2016). La plupart des personnes (environ 90 %) qui consomment du cannabis à cette fin (ou pour soulager la dépression) déclarent qu'il les aide efficacement à prendre en charge leurs symptômes. Dans leur rapport de 2017, les NASEM ont conclu qu'il existe un volume limité de données probantes démontrant que le CBD réduit efficacement les symptômes des personnes atteintes d'un trouble d'anxiété sociale (évalué au moyen d'un test demandant de s'adresser à un public) (NASEM, 2017).

Selon un grand nombre d'études précliniques, le système endocannabinoïde jouerait un rôle important dans les réponses de peur et d'anxiété (Petrie et coll., 2021). Les données confirmant l'utilité du cannabis et des cannabinoïdes dans le traitement des symptômes de l'anxiété chez les humains sont toutefois beaucoup plus limitées – et controversées. Par exemple, des études sur les humains ont montré que le THC exerçait un effet dépendant de la dose sur l'anxiété : une dose faible réduit l'anxiété et, inversement, une dose élevée la génère (Sharpe et coll., 2020). Selon une méta-analyse, le THC pharmaceutique (avec ou sans CBD) pourrait réduire l'anxiété chez les personnes atteintes de certains problèmes médicaux particuliers (principalement la douleur chronique non cancéreuse et la sclérose en plaques); le degré de certitude des données était cependant très faible (Black et coll., 2019).

Un examen d'études de cas et d'essais cliniques a montré que le cannabis et les cannabinoïdes seraient potentiellement efficaces pour traiter les troubles psychiatriques, dont le trouble anxieux (Sarris et coll., 2020). Une revue systématique et une méta-analyse de 14 essais cliniques ont conclu que l'administration de cannabinoïdes réduisait les symptômes de l'anxiété, avec une efficacité maximale chez les patients plus jeunes atteints d'un trouble anxieux et qui suivent un traitement à long terme. Ces effets anxiolytiques disparaissaient cependant après correction pour tenir compte des biais de publication dans les essais inclus (Bahji et coll., 2020b). Une autre revue systématique a trouvé un nombre limité de données de grande qualité qui appuyaient l'usage de cannabis et de cannabinoïdes pour la prise en charge des troubles anxieux et de l'humeur (Botsford et coll., 2020). De même, une revue systématique d'ECR avec des échantillons de petite taille a conclu que les données probantes étaient insuffisantes pour appuyer l'utilisation du CBD et du THC pour traiter le trouble anxieux et a affirmé que d'autres recherches seront nécessaires (Stanciu et coll., 2021).

Il existe toutefois des données prometteuses en faveur de l'usage du CBD dans le traitement des troubles anxieux. Une revue systématique d'ECR a rapporté que le CBD pourrait être utilisé pour traiter efficacement l'anxiété, mais

a mentionné que des ECR à plus grande échelle seront nécessaires (Bonaccorso et coll., 2019). Dans la même veine, une revue systématique d'études randomisées et sans groupe témoin a présenté des données appuyant le traitement des troubles anxieux par le CBD, tout en indiquant qu'il faudrait mener d'autres études basées sur des méthodologies axées sur les stratégies posologiques et la mesure des résultats cliniques (Skelley et coll., 2020). Une synthèse exploratoire d'ECR et d'études intrasujets a montré que le CBD était toléré dans les troubles d'usage de substances et d'insomnie, et qu'il serait potentiellement efficace pour traiter l'anxiété et les symptômes psychotiques (Kirkland et coll., 2022).

Actuellement, un nombre restreint de données de haute qualité, issues d'essais cliniques, soutient l'utilisation du THC, du CBD ou d'autres cannabinoïdes dans le traitement de l'anxiété ou des troubles anxieux. Il faudra aussi mener d'autres recherches pour évaluer l'efficacité, les posologies optimales et les modes d'administration du THC et du CBD ainsi que leurs profils d'innocuité, séparés ou en combinaison, pour traiter ou soulager les symptômes de l'anxiété.

Troubles dépressifs

Le cannabis est souvent utilisé dans l'autogestion des symptômes de dépression, et les personnes qui en consomment déclarent qu'il est efficace pour soulager leurs symptômes dépressifs (Kosiba et coll., 2019; Sexton et coll., 2016). Le rapport 2017 des NASEM n'a recensé que des données limitées suggérant que le nabiximols, le dronabinol et le nabilone pourraient réduire efficacement les symptômes dépressifs chez les personnes atteintes de douleur chronique ou de sclérose en plaques (NASEM, 2017). Depuis, de multiples revues d'études de cas et d'essais cliniques sont arrivées à la même conclusion : les données actuelles n'appuient pas l'efficacité et l'innocuité des cannabinoïdes (THC, CBD) dans le traitement des troubles de l'humeur, y compris la dépression (Botsford et coll., 2020; Lowe et coll., 2019; Sarris et coll., 2020; Stanciu et coll., 2021).

Trouble de stress post-traumatique (TSPT)

On croit qu'une altération du fonctionnement du système endocannabinoïde pourrait être à l'origine de certaines caractéristiques liées au stress du TSPT (Hill et coll., 2018), auquel cas le recours aux cannabinoïdes pourrait jouer un rôle dans le traitement de ce trouble (Loflin et coll., 2017). Les personnes atteintes d'un TSPT consomment du cannabis pour gérer leurs flashbacks ainsi que les symptômes d'hypervigilance, de stress, d'anxiété, de dépression et d'insomnie associés (Bonn-Miller et coll., 2014a; Bonn-Miller et coll., 2014b). La création de la mémoire de la peur pendant et après l'exposition à un événement traumatique, en association avec un mécanisme déficient de neutralisation de cette mémoire, sont les éléments centraux du développement d'un TSPT (Kida, 2019). Par conséquent, la modulation de différents aspects de la mémoire (p. ex. sa consolidation ou sa reconsolidation) par des interventions comportementales ou pharmacologiques, ou une combinaison des deux, pourrait constituer une avenue potentielle de traitement du TSPT (Astill Wright et coll., 2021). Le rapport 2017 des NASEM a conclu qu'il existait des preuves limitées, provenant d'un seul essai de qualité acceptable mené sur un petit échantillon, qui suggéreraient que le nabilone peut soulager efficacement les symptômes associés au TSPT (NASEM, 2017).

Plus récemment, une revue systématique d'essais a conclu que les cannabinoïdes pourraient atténuer les symptômes du TSPT, comme les perturbations du sommeil et les cauchemars, mais mentionne que ces études sont de faible qualité et ont été menées sur des échantillons de petite taille (Hindocha et coll., 2020). En revanche, une autre revue systématique a montré que le traitement par cannabinoïdes est efficace et bien toléré chez les patients atteints d'un TSPT, mais a toutefois rapporté des incidents thérapeutiques tels que des vertiges, des étourdissements et des céphalées (Forsythe et coll., 2021). Bien que ces données soient prometteuses, il faut mentionner que plusieurs autres revues systématiques ne semblent pas appuyer le recours aux cannabinoïdes comme traitement du TSPT, principalement en raison de la faible qualité des données (Orsolini et coll., 2019; Sarris et coll., 2020; Stanciu et coll., 2021). Une petite étude de série de cas a montré que l'usage de CBD comme thérapie auxiliaire est associé à une réduction de 28 % de la gravité des symptômes du TSPT chez 91 % des personnes atteintes (Elms et coll., 2019).

Bien que de plus en plus de données suggèrent que les cannabinoïdes pourraient aider à prendre en charge certains symptômes du TSPT, il est important de mentionner que les personnes atteintes et consommant fréquemment du cannabis présentent souvent des symptômes plus graves, un pronostic plus sombre et un trouble lié à l'usage du cannabis (Konefal et coll., 2019).

Perturbations du sommeil

Les perturbations du sommeil, comme l'insomnie, constituent une autre raison médicale courante d'utiliser du cannabis (Kalaba et Ware, 2022; Tumati et coll., 2021; Wadsworth et coll., 2023). Le rapport 2017 des NASEM a conclu qu'il existe

des données de certitude modérée sur l'usage de cannabis et le sommeil qui semblent indiquer que les cannabinoïdes comme le nabiximols pourraient améliorer les résultats liés au sommeil chez les personnes éprouvant certains troubles tels que l'apnée du sommeil, la sclérose en plaques et la douleur chronique (NASEM, 2017).

Une revue portant sur des essais ouverts et des ECR a conclu que les cannabinoïdes peuvent améliorer la qualité du sommeil; il est toutefois important de noter que la petite taille des échantillons et l'utilisation de mesures n'ayant pas été validées limitent la portée de ces études. On peut donc dire que la revue a relevé des lacunes dans les connaissances méritant des études plus poussées, notamment sur les différences entre le THC et le CBD et sur les incidents thérapeutiques associés à l'usage de cannabinoïdes (Kuhathasan et coll., 2019). De même, une revue portant sur deux ECR et trois études non randomisées portant sur l'administration de cannabinoïdes pour traiter l'insomnie a conclu que le diagnostic et les groupes de participants étaient mal définis et que la capacité des études à détecter les résultats importants était limitée. Il sera donc nécessaire de mener des ECR supplémentaires de grande qualité sur l'usage des cannabinoïdes pour le traitement du trouble de l'insomnie (Bhagavan et coll., 2020). Parallèlement, deux autres revues (Sarris et coll., 2020; Suraev et coll., 2020a) sont arrivées à des conclusions semblables. Une revue exhaustive d'études portant sur l'efficacité du cannabis dans le traitement des troubles du sommeil a montré un effet limité, voire nul, certaines études incluses relevant même des effets indésirables (Kolla et coll., 2022). Cela dit, un petit nombre de données semblent indiquer que le CBD ou le cannabis à teneur élevée en CBD pourrait favoriser des sensations subjectives de somnolence comparativement au placebo (Spindle et coll., 2020).

Il convient de souligner que même si les effets à court terme du THC peuvent favoriser le sommeil, il semble que la consommation fréquente de cannabis ait l'effet contraire (Kuhathasan et coll., 2019; Vaughn et coll., 2010). En effet, on signale fréquemment dans les études cliniques un lien entre la consommation régulière de cannabis et des symptômes d'insomnie, notamment une mauvaise qualité du sommeil, une diminution de sa durée et une latence d'endormissement accrue (Bolla et coll., 2008; Conroy et coll., 2016; Johnson et Breslau, 2001; Ogeil et coll., 2015; Sznitman et coll., 2020). Chez certaines personnes, l'usage de cannabis, particulièrement lorsqu'il commence à l'adolescence, peut accroître le risque de développer de l'insomnie au cours de la vie (Ogeil et coll., 2019; Winiger et coll., 2020). Chez d'autres, une mauvaise qualité de sommeil ou l'apparition de symptômes d'insomnie ou de troubles du sommeil au cours de l'adolescence pourraient favoriser l'usage de cannabis, particulièrement chez les personnes ayant certains gènes associés à la régulation du système endocannabinoïde, du rythme circadien et des comportements de sommeil (Fakier et Wild, 2011; Hasler et coll., 2017; Maple et coll., 2016; Roane et Taylor, 2008; Winiger et coll., 2020).

Trouble lié à l'usage de substances

Le rapport 2017 des NASEM a conclu qu'il n'existe aucune donnée probante pour appuyer ou réfuter l'hypothèse de l'efficacité du cannabis dans le traitement du trouble lié à l'usage de substances (NASEM, 2017).

Trouble lié à l'usage d'alcool

Une revue systématique portant sur des rongeurs, des humains et des cultures cellulaires a conclu que le CBD procure de nombreux bienfaits, notamment l'atténuation de l'intensité du sevrage lié à l'usage d'alcool chez les rongeurs, une conclusion appuyée par le fait que le traitement par CBD est bien toléré chez l'humain (Turna et coll., 2019b). Aucune donnée probante issue d'ECR évaluant les effets thérapeutiques potentiels des cannabinoïdes sur le trouble lié à l'usage d'alcool ne semble avoir été publiée à ce jour.

Trouble lié à l'usage d'opioïdes

Au cours de la dernière décennie, un nombre croissant de données probantes issues d'études réalisées sur des animaux ont montré l'existence d'interactions fonctionnelles entre les systèmes endocannabinoïde et opioïde dans les régions du cerveau contrôlant la tolérance, la dépendance et l'accoutumance (Lopez-Moreno et coll., 2010; Scavone et coll., 2013). Un vaste ensemble de données issues d'études sur des modèles animaux de dépendance aux opioïdes a montré l'effet de divers cannabinoïdes (THC, CBD, 2-arachidonoylglycérol [2-AG], anandamide) sur la réduction de la gravité des comportements de dépendance (Hurd et coll., 2015; Lopez-Moreno et coll., 2010; Scavone et coll., 2013), ce qui a suscité un intérêt marqué pour cibler le système endocannabinoïde dans le traitement des symptômes associés au trouble lié à l'usage d'opioïdes. Certaines études observationnelles récentes sur les humains ont démontré que l'usage de cannabis réduit la consommation d'opioïdes chez les patients souffrant de douleur chronique (Boehnke et coll., 2019; Lucas et coll., 2019; Lucas et coll., 2021; Safakish et coll., 2020; Sagy et coll., 2019). Une autre étude menée à Vancouver (Canada) a montré que l'usage quotidien de cannabis a accru le taux d'arrêt des opioïdes par injection chez trois cohortes prospectives de personnes consommant des drogues injectables (Reddon et coll., 2020).

Bien qu'on ait obtenu des résultats intéressants avec la prise de cannabinoïdes dans les modèles animaux de dépendance, les données provenant d'ECR rigoureux menés sur des humains restent rares et d'une importance critique.

Trouble lié à l'usage de cannabis

On dispose d'un nombre restreint de données cliniques évaluant l'efficacité des cannabinoïdes dans le trouble lié à l'usage de cannabis. Certains ECR ont montré que des doses de nabiximols relativement élevées, combinées à des interventions psychosociales, pouvaient réduire la gravité des symptômes de sevrage et l'intensité de l'état de manque durant l'abstinence au cannabis. Cependant, la réduction de l'usage de cannabis observée était petite, et il a été impossible de déterminer si elle était attribuable au nabiximols, à l'intervention psychosociale ou aux deux. En outre, un ECR plus récent a conclu que l'association d'un traitement par nabiximols à des interventions psychosociales pouvait avoir des effets bénéfiques persistant pendant trois mois chez les personnes ayant une dépendance au cannabis (Lintzeris et coll., 2020).

Certaines études semblent indiquer que le CBD pourrait aider à réduire la consommation chez les personnes atteintes d'un trouble lié à l'usage de cannabis. Un essai ouvert a montré que le CBD entraîne une amélioration des symptômes psychologiques et des déficits cognitifs associés à l'usage régulier chez les personnes atteintes d'un trouble de l'usage de cannabis qui ne sont pas dans un processus d'arrêt (Solowij et coll., 2018). Enfin, une autre étude clinique menée auprès de 82 personnes atteintes d'un trouble lié à l'usage de cannabis qui voulaient cesser d'en consommer a montré que l'administration de doses de CBD de 400 mg et de 800 mg était plus efficace qu'un placebo ou des doses de 200 mg pour réduire l'usage et prolonger l'abstinence. De plus, le CBD était bien toléré et ne présentait aucun effet indésirable grave.

Conclusions et implications

Dans l'ensemble, l'usage de cannabis et de cannabinoïdes pour traiter la plupart des problèmes de santé, surtout comme traitement de première intention, n'est étayé par aucune donnée issue d'études cliniques. Cette absence de données n'a toutefois pas dissuadé les gens de recourir au cannabis (et aux cannabinoïdes) pour soigner divers problèmes de santé mentale et physique. Comme mentionné précédemment, des données issues d'un sondage indiquent qu'environ 13 % des personnes vivant au Canada rapportent consommer du cannabis à des fins médicales et que plusieurs d'entre elles déclarent en retirer des bienfaits (Santé Canada, 2022).

Il y a manifestement un fossé entre les données autodéclarées et les données cliniques. La plupart des personnes qui ont recours au cannabis pour des raisons médicales rapportent des bienfaits. Ces personnes, ainsi que celles qui envisagent d'en consommer pour ces raisons, devraient toutefois prendre connaissance des données de grande qualité les plus récentes (ou, du moins, y avoir accès), que ces données appuient ou non leur expérience personnelle. Le défi est maintenant de déterminer le meilleur moyen de diffuser les données cliniques disponibles sur l'usage de cannabis à des fins médicales sans dévaloriser les bienfaits souvent autodéclarés du cannabis pour divers problèmes de santé.

Les prestataires de soins de santé représentent un point de contact important pour les personnes qui cherchent de l'information sur la prise de cannabis à des fins médicales. Pourtant, un sondage récent a révélé que les médecins canadiens en formation considèrent que l'enseignement sur l'usage de cannabis à des fins médicales qu'ils reçoivent est beaucoup moins complet que ce qu'ils auraient souhaité (Pierre et coll., 2020). Dans une autre étude, les médecins de famille pratiquant en Ontario se sont dits inquiets du fait que les données relatives à l'usage thérapeutique de cannabis sont limitées, de leur manque de formation sur le sujet, des méfaits associés à la consommation de cannabis et de ses interactions médicamenteuses chez les personnes âgées (Ng et coll., 2021). Selon une étude à laquelle participaient les 12 organismes de réglementation des soins infirmiers du Canada, seuls 7 d'entre eux s'étaient dotés de politiques et de déclarations sur le cannabis. On y répertoriait également des divergences concernant le rôle du personnel infirmier dans l'administration du cannabis. Plusieurs obstacles entravent la participation du personnel infirmier aux soins liés au cannabis médical, notamment un manque de connaissances et de directives cliniques (Balneaves et Alraja, 2019). Une récente étude qualitative sur les perceptions à l'égard du cannabis chez les personnes âgées exprimait des points de vue similaires. La plupart des participants qui ont eu recours au cannabis pour des raisons médicales ou qui envisageaient de le faire ont déclaré ne pas avoir consulté leur médecin de famille, principalement en raison d'une perception que les médecins n'en savent pas assez sur le cannabis et de la stigmatisation de la consommation (Renard et coll., 2023).

La consommation de cannabis pourrait être associée à un déficit cognitif (Broyd et coll., 2016), à des risques accrus d'AVC, à des dysfonctionnements cardiovasculaires et respiratoires (Latif et coll., 2020; Ribeiro et Ind, 2016), à des maladies psychiatriques et à d'autres problèmes de santé mentale (Hindley et coll., 2020). La consommation

fréquente de cannabis, même à des fins médicales, pourrait aussi être associée à des symptômes du trouble lié à l'usage de cannabis (Turna et coll., 2020). À l'instar de ce qui est décrit dans la norme HSO *Consommation du cannabis à des fins médicales : soins offerts aux usagers admis* (Organisation de normes en santé, 2022), l'évaluation des effets bénéfiques et des effets négatifs potentiels du cannabis pour la santé devra se faire avec la personne qui consomme du cannabis ou qui envisage de le faire. Une surveillance continue des effets indésirables pourra aussi s'avérer nécessaire. C'est pourquoi le CCDUS recommande de concentrer les efforts sur la formation des professionnels de la santé pour qu'ils disposent de l'information et des ressources dont ils ont besoin pour approfondir leurs propres connaissances et leur capacité à transmettre clairement les données probantes à leurs patients.

La conversation sur l'usage de cannabis à des fins médicales est d'une importance cruciale puisque le Canada évalue actuellement son cadre réglementaire sur le sujet. Comme il l'a indiqué dans son mémoire remis au gouvernement fédéral pendant sa consultation publique sur la légalisation et la réglementation du cannabis, Légalisation et réglementation du cannabis au Canada, sous l'angle de la santé publique, le CCDUS croit que la décision d'utiliser du cannabis à des fins médicales devrait être basée sur l'avis d'un professionnel de la santé et nécessiter un certain niveau de surveillance ou de suivi, comme ce serait le cas pour n'importe quel autre produit médical. Pour ces raisons, le CCDUS suggère que le cannabis consommé à des fins médicales continue de faire partie d'un programme distinct supervisé par Santé Canada. En outre, les personnes qui ont recours au cannabis à des fins médicales, peu importe la source des produits consommés ou le fait que la consommation soit autorisée ou non dans le cadre d'un programme médical, devraient avoir accès aux conseils d'un professionnel de la santé.

Bibliographie

Allan, G.M., C.R. Finley, J. Ton, D. Perry, J. Ramji, K. Crawford, … et M.R. Kolber. « Systematic review of systematic reviews for medical cannabinoids: Pain, nausea and vomiting, spasticity, and harms », *Médecin de famille canadien*, vol. 64, nº 2, 2018, p. e78–e94. PMID: 29449262

Allsop, D.J., J. Copeland, N. Lintzeris, A.J. Dunlop, M. Montebello, C. Sadler, … et M.M. Norberg. « Nabiximols as an agonist replacement therapy during cannabis withdrawal: a randomized clinical trial », *JAMA Psychiatry*, vol. 71, nº 3, 2014, p. 281–291. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.3947

Astill Wright, L., L. Horstmann, E.A. Holmes et J.I. Bisson. « Consolidation/reconsolidation therapies for the prevention and treatment of PTSD and re-experiencing: A systematic review and meta-analysis », *Translational Psychiatry*, vol. 11, nº 1, 2021, p. 453.

Bahji, A., A.C. Meyyappan et E.R. Hawken. « Efficacy and acceptability of cannabinoids for anxiety disorders in adults: A systematic review & meta-analysis », *Journal of Psychiatric Research*, vol. 129, 2020b, p. 257–264. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.07.030

Balneaves, L.G. et A.A. Alraja. « "Guarding their practice": A descriptive study of Canadian nursing policies and education related to medical cannabis », *BMC Nursing*, vol. 18, 2019, p. 66. https://doi.org/10.1186/s12912-019-0390-7

Berger, A.A., J. Keefe, A. Winnick, E. Gilbert, J.P. Eskander, C. Yazdi, A.D. Kaye, O. Viswanath et I. Urits. « Cannabis and cannabidiol (CBD) for the treatment of fibromyalgia », *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, vol. 34, nº 3, 2020, p. 617–631. https://doi.org/10.1016/j.bpa.2020.08.010

Bhagavan, C., S. Kung, M. Doppen, M. John, I. Vakalalabure, K. Oldfield, I. Braithwaite et G. Newton-Howes. « Cannabinoids in the treatment of insomnia disorder: A systematic review and meta-analysis », *CNS Drugs*, vol. 34, nº 12, 2020, p. 1217–1228. https://doi.org/10.1007/s40263-020-00773-x

Bhattacharyya, S., R. Wilson, E. Appiah-Kusi, A. O'Neill, M. Brammer, J. Perez, … et P. McGuire. « Effect of cannabidiol on medial temporal, midbrain, and striatal dysfunction in people at clinical high risk of psychosis: A randomized clinical trial », *JAMA Psychiatry*, vol. 75, nº 11, 2018, p. 1107–1117. https://doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.2309

Black, N., E. Stockings, G. Campbell, L.T. Tran, D. Zagic, W.D. Hall, … et L. Degenhardt. « Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: A systematic review and meta-analysis », *The Lancet Psychiatry*, vol. 6, nº 12, 2019, p. 995–1010. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30401-8

Boehnke, K.F., J.R. Scott, E. Litinas, S. Sisley, D.A. Williams et D.J. Clauw. « Pills to pot: observational analyses of cannabis substitution among medical cannabis users with chronic pain », *The Journal of Pain*, vol. 20, nº 7, 2019, p. 830–841. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.01.010

Boggs, D.L., T. Surti, A. Gupta, S. Gupta, M. Niciu, B. Pittman, … et M. Ranganathan. « The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo controlled trial », *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 235, nº 7, 2018, p. 1923–1932. https://doi:10.1007/s00213-018-4885-9

Boland, E.G., M.I. Bennett, V. Allgar et J.W. Boland. « Cannabinoids for adult cancer-related pain: Systematic review and meta-analysis », *BMJ Supportive & Palliative Care*, vol. 10, nº 1, 2020, p. 14–24. https://doi: 10.1136/bmjspcare-2019-002032

Bolla, K.I., S.R. Lesage, C.E. Gamaldo, D.N. Neubauer, F.R. Funderburk, J.L. Cadet, … et A.R. Benbrook. « Sleep disturbance in heavy marijuana users », *Sleep*, vol. 31, nº 6, 2008, p. 901–908.

Bonaccorso, S., A. Ricciardi, C. Zangani, S. Chiappini et F. Schifano. « Cannabidiol (CBD) use in psychiatric disorders: A systematic review », *Neurotoxicology*, vol. 74, 2019, p. 282–298. https://doi.org/10.1016/j.neuro.2019.08.002

Bonn-Miller, M.O., K.A. Babson et R. Vandrey. « Using cannabis to help you sleep: Heightened frequency of medical cannabis use among those with PTSD », *Drug and Alcohol Dependence,* vol. 136, 2014, p. 162–165. https://doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.12.008

Bonn-Miller, M.O., M.T. Boden, M.M. Bucossi et K.A. Babson. « Self-reported cannabis use characteristics, patterns and helpfulness among medical cannabis users », *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, vol. 40, nº 1, 2014, p. 23–30. https://doi: 10.3109/00952990.2013.821477

Botsford, S.L., S. Yang et T.P. George. « Cannabis and cannabinoids in mood and anxiety disorders: Impact on illness onset and course, and assessment of therapeutic potential », *The American Journal on Addictions*, vol. 29, nº 1, 2020, p. 9–26. https://doi.org/10.1111/ajad.12963

Bougea, A., C. Koros, A.-M. Simitsi, C. Chrysovitsanou, A. Leonardos et L. Stefanis. « Medical cannabis as an alternative therapeutics for Parkinsons' disease: Systematic review », *Complementary Therapies in Clinical Practice*, vol. 39, 2020, article 101154. https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101154

Broyd, S.J., H.H. van Hell, C. Beale, M. Yücel et N. Solowij. « Acute and chronic effects of cannabinoids on human cognition–A systematic review », *Biological Psychiatry*, vol. 79, nº 7, 2016, p. 557–567. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.12.002

Cameron, E.C. et S.L. Hemingway. « Cannabinoids for fibromyalgia pain: A critical review of recent studies (2015–2019) », *Journal of Cannabis Research*, vol. 2, 2020, p. 1–11. https://doi: 10.1186/s42238-020-00024-2

Charernboon, T., T. Lerthattasilp et T. Supasitthumrong. « Effectiveness of cannabinoids for treatment of dementia: A systematic review of randomized controlled trials », *Clinical Gerontologist*, vol. 44, nº 1, 2021, p. 16–24. https://doi.org/10.1080/07317115.2020.1742832

Conroy, D.A., M.E. Kurth, D.R. Strong, K.J. Brower et M.D. Stein. « Marijuana use patterns and sleep among community-based young adults », *Journal of Addictive Diseases*, vol. 35, nº 2, 2016, p. 135–143. https://doi.org/10.1080/10550887.2015.1132986

Conte, A. et C. Vila Silván. « Review of available data for the efficacy and effectiveness of nabiximols oromucosal spray (Sativex®) in multiple sclerosis patients with moderate to severe spasticity », *Neuro-Degenerative Diseases*, vol. 21, nº 3–4, 2021, p. 55–62. https://doi.org/10.1159/000520560

Corroon, J. et J.A. Phillips. « A cross-sectional study of cannabidiol users », *Cannabis and Cannabinoid Research*, vol. 3, nº 1, 2018, p. 152–161. http://doi.org/10.1089/can.2018.0006

Cuttler, C., A. Spradlin et R.J. McLaughlin. « A naturalistic examination of the perceived effects of cannabis on negative affect », *Journal of Affective Disorders*, vol. 235, 2018, p. 198–205. https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.04.054

De Blasiis, P., M.F. Siani, A. Fullin, M. Sansone, M.A.B. Melone, S. Sampaolo, E. Signoriello et G. Lus. « Short and long term effects of nabiximols on balance and walking assessed by 3d-gait analysis in people with multiple sclerosis and spasticity », *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, vol. 51, 2021, article 102805. https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102805

Devinsky, O., J.H. Cross, L. Laux, E. Marsh, I. Miller, R. Nabbout, … et S. Wright. « Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome », *New England Journal of Medicine*, vol. 376, nº 21, 2017, p. 2011–2020. https://doi: 10.1056/NEJMoa1611618

Devinsky, O., A.D. Patel, J.H. Cross, V. Villanueva, E.C. Wirrell, M. Privitera, … et K.E. VanLandingham. « Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox–Gastaut syndrome », *New England Journal of Medicine*, vol. 378, nº 20, 2018, p. 1888–1897. https://doi: 10.1056/NEJMoa1714631

Devinsky, O., R. Nabbout, I. Miller, L. Laux, M. Zolnowska, S. Wright et C. Roberts. « Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial », *Epilepsia*, vol. 60, nº 2, 2019, p. 294–302. https://doi.org/10.1111/epi.14628

Devinsky, O., E.A. Thiele, S. Wright, D. Checketts, G. Morrison, E. Dunayevich et V. Knappertz. « Cannabidiol efficacy independent of clobazam: Meta-analysis of four randomized controlled trials », *Acta Neurologica Scandinavica*, vol. 142, nº 6, 2020, p. 531–540. https://doi.org/10.1111/ane.13305

Dykukha, I., R. Malessa, U. Essner et M.A. Überall. « Nabiximols in chronic neuropathic pain: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials », *Pain Medicine*, vol. 22, nº 4, 2021, p. 861–874. https://doi.org/10.1093/pm/pnab050

Fakier, N. et L.G. Wild. « Associations among sleep problems, learning difficulties and substance use in adolescence », *Journal of Adolescence*, vol. 34, nº 4, 2011, p. 717–726. https://doi.org/10.1016/j.adolescence.2010.09.010

Fallon, M.T., E. Albert Lux, R. McQuade, S. Rossetti, R. Sanchez, W. Sun, … et E. Kornyeyeva. « Sativex oromucosal spray as adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic pain unalleviated by optimized opioid therapy: Two double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 studies », *British Journal of Pain*, vol. 11, nº 3, 2017, p. 119–133. https://doi.org/10.1177/2049463717710042

Fisher, E., R.A. Moore, A.E. Fogarty, D.P. Finn, N.B. Finnerup, I. Gilron, … et C. Eccleston. « Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicine for pain management: A systematic review of randomised controlled trials », *Pain*, vol. 162, suppl. 1, 2021, p. S45–S66. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001929

Forsythe, M.L. et A.J. Boileau. « Use of cannabinoids for the treatment of patients with post-traumatic stress disorder », *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, vol. 33, nº 2, 2021, p. 121–132. https://doi.org/10.1515/jbcpp-2020-0279

Freeman, T.P., C. Hindocha, G. Baio, N.D. Shaban, E.M. Thomas, D. Astbury, ... et H.V. Curran. « Cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder: A phase 2a, double-blind, placebo-controlled, randomised, adaptive Bayesian trial », *The Lancet Psychiatry*, vol. 7, nº 10, 2020, p. 865–874. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30290-X

Gaston, T.E., M. Szaflarski, B. Hansen, E.M. Bebin et J.P. Szaflarski. « Quality of life in adults enrolled in an open-label study of cannabidiol (CBD) for treatment-resistant epilepsy », *Epilepsy & Behavior*, vol. 95, 2019, p. 10–17. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.03.035

Grimison, P., A. Mersiades, A. Kirby, N. Lintzeris, R. Morton, P. Haber, … et M. Stockler. « Oral THC:CBD cannabis extract for refractory chemotherapy-induced nausea and vomiting: A randomised, placebo-controlled, phase II crossover trial », *Annals of Oncology*, vol. 31, nº 11, 2020, p. 1553–1560. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.020

Gunning, B., M. Mazurkiewicz-Bełdzińska, R.F.M. Chin, H. Bhathal, C. Nortvedt, E. Dunayevich et D. Checketts. « Cannabidiol in conjunction with clobazam: Analysis of four randomized controlled trials », *Acta Neurologica Scandinavica*, vol. 143, nº 2, 2021, p. 154–163. https://doi.org/10.1111/ane.13351

Habib, G. et S. Artul. « Medical cannabis for the treatment of fibromyalgia », *Journal of Clinical Rheumatology*, vol. 24, nº 5, 2018, p. 255–258. https://doi: 10.1097/RHU.0000000000000702

Habib, G. et I. Avisar. « The consumption of cannabis by fibromyalgia patients in Israel », *Pain Research and Treatment*, vol. 2018, 2018, article 7829427. https://doi.org/10.1155/2018/7829427

Hammond, S., S. Erridge., N. Mangal, B. Pacchetti et M.H. Sodergren. « The effect of cannabis-based medicine in the treatment of cachexia: A systematic review and meta-analysis », *Cannabis & Cannabinoid Research*, vol. 6, nº 6, 2021, p. 474–487. https://doi.org/10.1089/can.2021.0048

Hasler, B.P., P.L. Franzen, M. de Zambotti, D. Prouty, S.A. Brown, S.F. Tapert, … et M.D. De Bellis. « Eveningness and later sleep timing are associated with greater risk for alcohol and marijuana use in adolescence: Initial findings from the national consortium on alcohol and neurodevelopment in adolescence study », *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, vol. 41, nº 6, 2017, p. 1154–1165. https://doi.org/10.1111/acer.13401

Häuser, W., P. Welsch, P. Klose, L. Radbruch et M.A. Fitzcharles. « Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for cancer pain: A systematic review with meta-analysis of randomised controlled trials », *Schmerz* (Berlin, Allemagne), vol. 33, nº 5, 2019, p. 424–436. https://doi.org/10.1007/s00482-019-0373-3

Hill, M.N., P. Campolongo, R. Yehuda et S. Patel. « Integrating endocannabinoid signaling and cannabinoids into the biology and treatment of posttraumatic stress disorder », *Neuropsychopharmacology*, vol. 43, nº 1, 2018, p. 80–102. https://doi.org/10.1038/npp.2017.162

Hindocha, C., J. Cousijn, M. Rall et M.A.P. Bloomfield. « The effectiveness of cannabinoids in the treatment of posttraumatic stress disorder (PTSD): A systematic review », *Journal of Dual Diagnosis*, vol. 16, nº 1, 2020, p. 120–139. https://doi.org/10.1080/15504263.2019.1652380

Hindley, G., K. Beck, F. Borgan, C.E. Ginestet, R. McCutcheon, D. Kleinloog, … et O.D. Howes. « Psychiatric symptoms caused by cannabis constituents: A systematic review and meta-analysis », *The Lancet Psychiatry*, vol. 7, nº 4, 2020, p. 344–353. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30074-2

Hudson, R., J. Renard, C. Norris, W.J. Rushlow et S.R. Laviolette. « Cannabidiol counteracts the psychotropic side-effects of Δ-9-tetrahydrocannabinol in the ventral hippocampus through bidirectional control of erk1-2 phosphorylation », *The Journal of Neuroscience*, vol. 39, nº 44, 2019, p. 8762–8777. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0708-19.2019

Johal, H., T. Devji, Y. Chang, J. Simone, C. Vannabouathong et M. Bhandari. « Cannabinoids in chronic non-cancer pain: A systematic review and meta-analysis », *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders*, vol. 13, 2020. https://doi.org/10.1177/1179544120906461

Johnson, E.O. et N. Breslau. « Sleep problems and substance use in adolescence », *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 64, nº 1, 2001, p. 1–7. https://doi.org/10.1016/S0376-8716(00)00222-2

Kalaba, M. et M.A. Ware. « Cannabinoid profiles in medical cannabis users: Effects of age, gender, symptoms, and duration of use », *Cannabis and Cannabinoid Research*, vol. 7, nº 6, 2022, p. 840–851. https://doi.org/10.1089/can.2020.0120

Khurshid, H., I.A. Qureshi., N. Jahan, T.R. Went, W. Sultan, A. Sapkota et M. Alfonso. « A systematic review of fibromyalgia and recent advancements in treatment: Is medicinal cannabis a new hope? », *Cureus*, vol. 13, nº 8, 2021, article e17332. https://doi.org/10.7759/cureus.17332

Kida, S. « Reconsolidation/destabilization, extinction and forgetting of fear memory as therapeutic targets for PTSD », *Psychopharmacology*, vol. 236, nº 1, 2019, p. 49–57. https://doi.org/10.1007/s00213-018-5086-2

Kirkland, A.E., M.C. Fadus, S.A. Gruber, K.M. Gray, T.E. Wilens et L.M. Squeglia. « A scoping review of the use of cannabidiol in psychiatric disorders », *Psychiatry Research*, vol. 308, 2022, article 114347. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.114347

Kolla, B.P., L. Hayes, C. Cox, L. Eatwell, M. Deyo-Svendsen et M.P. Mansukhani. « The effects of cannabinoids on sleep », *Journal of Primary Care & Community Health*, vol. 13, 2022. https://doi.org/10.1177/21501319221081277

Konefal, S., R. Gabrys et A. Porath. *Dissiper la fumée entourant le cannabis : usage régulier et santé mentale*, Ottawa (Ont.), Centre canadien sur les dépendances et l'usage de substances, 2019. https://www.ccsa.ca/sites/default/files/2019-08/CCSA-Cannabis-Use-Mental-Health-Report-2019-fr_0.pdf

Kosiba, J.D., S.A. Maisto et J.W. Ditre. « Patient-reported use of medical cannabis for pain, anxiety, and depression symptoms: Systematic review and meta-analysis », *Social Science & Medicine*, vol. 233, 2019, p. 181–192. https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2019.06.005

Kuharic, D.B., D. Markovic, T. Brkovic, M.J. Kegalj, Z. Rubic, A.V. Vukasovic, … et L. Puljak. « Cannabinoïdes dans le traitement de la démence », *Base de données d'examens systématiques de Cochrane,* vol. 9, nº 9, 2021, article CD012820. https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012820.pub2/full/fr?contentLanguage=fr

Kuhathasan, N., A. Dufort, J. MacKillop, R. Gottschalk, L. Minuzzi et B.N. Frey. « The use of cannabinoids for sleep: A critical review on clinical trials », *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, vol. 27, nº 4, 2019, p. 383–401. https://doi.org/10.1037/pha0000285

Kurlyandchik, I., E. Tiralongo et J. Schloss. « Safety and efficacy of medicinal cannabis in the treatment of fibromyalgia: A systematic review », *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, vol. 27, nº 3, 2021, p. 198–213. https://doi.org/10.1089/acm.2020.0331

Latif, Z. et N. Garg. « The impact of marijuana on the cardiovascular system: A review of the most common cardiovascular events associated with marijuana use », *Journal of Clinical Medicine*, vol. 9, nº 6, 2020, p. 1925. https://doi.org/10.3390/jcm9061925

Lattanzi, S., E. Trinka, P. Striano, C. Rocchi, S. Salvemini, M. Silvestrini et F. Brigo. « Highly purified cannabidiol for epilepsy treatment: A systematic review of epileptic conditions beyond Dravet Syndrome and Lennox–Gastaut Syndrome », *CNS Drugs*, vol. 35, nº 3, 2021, p. 265–281. https://doi.org/10.1007/s40263-021-00807-y

Laux, L.C., E.M. Bebin, D. Checketts, M. Chez, R. Flamini, E.D. Marsh, … et A. Weinstock. « Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox–Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results », *Epilepsy Research*, vol. 154, 2019, p. 13–20. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2019.03.015

Lichtman, A.H., E.A. Lux, R. McQuade, S. Rossetti, R. Sanchez, W. Sun, … et M.T. Fallon. « Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study of nabiximols oromucosal spray as an adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic uncontrolled pain », *Journal of Pain and Symptom Management*, vol. 55, nº 2, 2018, article e171, 179–188.

Lintzeris, N., L. Mills, A. Dunlop, J. Copeland, I. Mcgregor, R. Bruno, … et A. Bhardwaj. « Cannabis use in patients 3 months after ceasing nabiximols for the treatment of cannabis dependence: Results from a placebo-controlled randomised trial », *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 215, 2020, article 108220. https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108220

Lobos Urbina, D. et J. Peña Durán. « Are cannabinoids effective for treatment of pain in patients with active cancer? », *Medwave,* vol. 16, suppl. 3, 2016, p. e6539. https://doi: 10.5867/medwave.2016.6539. PMID: 27635982.

Loflin, M.J., K.A. Babson et M.O. Bonn-Miller. « Cannabinoids as therapeutic for PTSD », *Current Opinion in Psychology*, vol. 14, 2017, p. 78–83. https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2016.12.001

Lopez-Moreno, J., A. Lopez-Jimenez, M. Gorriti et F.R. de Fonseca. « Functional interactions between endogenous cannabinoid and opioid systems: Focus on alcohol, genetics and drug-addicted behaviors », *Current Drug Targets*, vol. 11, nº 4, 2010, p. 406–428. https://doi.org/10.2174/138945010790980312

Lowe, D.J., J.D. Sasiadek, A.S. Coles et T.P. George. « Cannabis and mental illness: A review », *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, vol. 269, nº 1, 2019, p. 107–120. https://doi.org/10.1007/s00406-018-0970-7

Lucas, P., E.P. Baron et N. Jikomes. « Medical cannabis patterns of use and substitution for opioids & other pharmaceutical drugs, alcohol, tobacco, and illicit substances; results from a cross-sectional survey of authorized patients », *Harm Reduction Journal*, vol. 16, nº 1, 2019, p. 9. https://doi.org/10.1186/s12954-019-0278-6

Lucas, P., S. Boyd, M.J. Milloy et Z. Walsh. « Cannabis significantly reduces the use of prescription opioids and improves quality of life in authorized patients: Results of a large prospective study », *Pain Medicine*, vol. 22, nº 3, 2021, p. 727–739. https://doi: 10.1093/pm/pnaa396.

Ma, H., G. Zhang, C. Mou, X. Fu et Y. Chen. « Peripheral CB1 receptor neutral antagonist, AM6545, ameliorates hypometabolic obesity and improves adipokine secretion in monosodium glutamate induced obese mice », *Frontiers in Pharmacology*, vol. 9, 2018, p. 156. https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00156

Maple, K.E., K.A. McDaniel, S.G. Shollenbarger et K.M. Lisdahl. « Dose-dependent cannabis use, depressive symptoms, and *FAAH* genotype predict sleep quality in emerging adults: A pilot study », *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, vol. 42, nº 4, 2016, p. 431–440. https://doi.org/10.3109/00952990.2016.1141913

Markovà, J., U. Essner, B. Akmaz, M. Marinelli, C. Trompke, A. Lentschat et C. Vila. « Sativex® as add-on therapy vs. further optimized first-line ANTispastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: A double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial », *International Journal of Neuroscience*, vol. 129, nº 2, 2019, p. 119–128. https://doi.org/10.1080/00207454.2018.1481066

Mayo L.M., C.A. Rabinak, M.N. Hill et M. Heilig « Targeting the Endocannabinoid System in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder: A Promising Case of Preclinical-Clinical Translation? », *Biol Psychiatry,* vol. 91, nº 3, 2022, p. 262-272. https://doi: 10.1016/j.biopsych.2021.07.019

McGuire, P., P. Robson, W.J. Cubala, D. Vasile, P.D. Morrison, R. Barron, … et S. Wright. « Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: A multicenter randomized controlled trial », *American Journal of Psychiatry*, vol. 175, nº 3, 2018, p. 225–231. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17030325

Meccariello, R. « Endocannabinoid system in health and disease: Current situation and future perspectives », *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 21, nº 10, 2020, p. 3549. https://doi.org/10.3390/ijms21103549

Meuth, S.G., T. Henze, U. Essner, C. Trompke et C. Vila Silván. « Tetrahydrocannabinol and cannabidiol oromucosal spray in resistant multiple sclerosis spasticity: Consistency of response across subgroups from the SAVANT randomized clinical trial », *International Journal of Neuroscience*, vol. 130, nº 12, 2020, p. 1199–1205. https://doi.org/10.1080/00207454.2020.1730832

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *The health effects of cannabis and cannabinoids: The current state of evidence and recommendations for research,* Washington (D.C.), chez l'auteur, 2017. https://doi.org/10.17226/24625

Ng, J.Y., K. Gilotra, S. Usman, Y. Chang et J.W. Busse. « Attitudes toward medical cannabis among family physicians practising in Ontario, Canada: A qualitative research study », *Canadian Medical Association Open Access Journal*, vol. 9, nº 2, 2021, p. E342–E348. https://doi.org/10.9778/cmajo.20200187

Ogeil, R.P., A. Cheetham, A. Mooney, N.B. Allen, O. Schwartz, M.L. Byrne, … et D.I. Lubman. « Early adolescent drinking and cannabis use predicts later sleep-quality problems », *Psychology of Addictive Behaviors*, vol. 33, nº 3, 2019, p. 266–273. https://doi.org/10.1037/adb0000453

Ogeil, R.P., J.G. Phillips, S.M. Rajaratnam et J.H. Broadbear. « Risky drug use and effects on sleep quality and daytime sleepiness », *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, vol. 30, nº 5, 2015, p. 356–363. https://doi.org/10.1002/hup.2483

Organisation de normes en santé. *Consommation du cannabis à des fins médicales : soins offerts aux usagers admis*, Ottawa (Ont.), Organisation de normes en santé, 2022. https://store.healthstandards.org/products/consommation-du-cannabis-a-des-fins-medicales-soins-offerts-aux-usagers-admis-can-hso-11013-2022f

Orsolini, L., S. Chiappini, U. Volpe, D.D. Berardis, R. Latini, G.D. Papanti et A.J.M. Corkery. « Use of medicinal cannabis and synthetic cannabinoids in post-traumatic stress disorder (PTSD): A systematic review », *Medicina*, vol. 55, nº 9, 2019. https://doi.org/10.3390/medicina55090525

Patel, A.D., M. Mazurkiewicz-Bełdzińska, R.F. Chin, A. Gil-Nagel, B. Gunning, J.J. Halford, … et O. Devinsky. « Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol in patients with Lennox–Gastaut syndrome: Results of a long-term open-label extension trial », *Epilepsia*, vol. 62, nº 9, 2021, p. 2228–2239. https://doi.org/10.1111/epi.17000

Petrie, G.N., A.S. Nastase, R.J. Aukema et M.N. Hill. « Endocannabinoids, cannabinoids and the regulation of anxiety », *Neuropharmacology*, vol. 195, 2021, article 108626. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108626

Petrilli, K., S. Ofori, L. Hines, G. Taylor, S. Adams et T.P. Freeman. « Association of cannabis potency with mental ill health and addiction: A systematic review », *The Lancet Psychiatry*, vol. 9, nº 9, 2022, p. 736–750. ttps://doi.org/10.1016/S2215-0366(22)00161-4

Pierre, M.S., L. Matthews et Z. Walsh. « Cannabis education needs assessment among Canadian physicians-in-training », *Complementary Therapies in Medicine*, vol. 49, 2020, p. 102328. https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102328

Razmovski-Naumovski, V., T. Luckett, I. Amgarth-Duff et M.R. Agar. « Efficacy of medicinal cannabis for appetite-related symptoms in people with cancer: A systematic review », *Palliative Medicine*, vol. 36, nº 6, 2022, p. 912–927. https://doi.org/10.1177/02692163221083437

Reddon, H., K. DeBeck, M.E. Socias, S. Lake, H. Dong, M. Karamouzian, … et M. Milloy. « Frequent cannabis use and cessation of injection of opioids, Vancouver, Canada, 2005–2018 », *American Journal of Public Health*, vol. 110, 2020, p. 1553–1560. https://doi.org/10.2105/AJPH.2020.305825

Renard, J., E. Wadsworth, N. Cristiano et R. Gabrys. *Perceptions of cannabis among older adults in Canada* [présentation par affiche], congrès Questions de substance du Centre canadien sur les dépendances et l'usage de substances, Vancouver (C.-B.), 2023.

Renard, J., M. Loureiro, L.G. Rosen, J. Zunder, C. de Oliveira, S. Schmid, … et S.R. Laviolette. « Cannabidiol counteracts amphetamine-induced neuronal and behavioral sensitization of the mesolimbic dopamine pathway through a novel mTOR/p70S6 kinase signaling pathway », *Journal of Neuroscience*, vol. 36, nº 18, 2016, p. 5160–5169. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3387-15.2016

Ribeiro, L.I. et P.W. Ind. « Effect of cannabis smoking on lung function and respiratory symptoms: A structured literature review », *NPJ Primary Care Respiratory Medicine*, vol. 26, 2016, article 16071. https://doi.org/10.1038/npjpcrm.2016.71

Roane, B.M. et D.J. Taylor. « Adolescent insomnia as a risk factor for early adult depression and substance abuse », *Sleep*, vol. 31, nº 10, 2008, p. 1351–1356.

Robinson, T., M.U. Ali, B. Easterbrook, W. Hall, D. Jutras-Aswad et B. Fischer. « Risk-thresholds for the association between frequency of cannabis use and the development of psychosis: A systematic review and meta-analysis », *Psychological Medicine*, 2022, p. 1–11. https://doi:10.1017/S0033291722000502

Ruthirakuhan, M., K.L. Lanctôt, D. Vieira et N. Herrmann. « Natural and synthetic cannabinoids for agitation and aggression in Alzheimer's disease: A meta-analysis », *The Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 80, nº 2, 2019, article 18r12617. https://doi.org/10.4088/JCP.18r12617

Safakish, R., G. Ko, V. Salimpour, B. Hendin, I. Sohanpal, G. Loheswaran et S.Y.R. Yoon. « Medical cannabis for the management of pain and quality of life in chronic pain patients: A prospective observational study », *Pain Medicine*, vol. 21, nº 11, 2020, p. 3073–3086. https://doi.org/10.1093/pm/pnaa163

Sagy, I., L. Bar-Lev Schleider, M. Abu-Shakra et V. Novack. « Safety and efficacy of medical cannabis in fibromyalgia », *Journal of Clinical Medicine*, vol. 8, nº 6, 2019, p. 807. https://doi.org/10.3390/jcm8060807

Santé Canada. *Rapport de synthèse : consultation sur le marché potentiel des produits de santé contenant du cannabis qui n'exigeraient pas de supervision d'un praticien,* Ottawa (Ont.), chez l'auteur, 2020. https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/publications/medicaments-et-produits-sante/rapport-synthese-consultation-marche-potentiel-produits-sante-cannabis.html

Santé Canada. *Enquête canadienne sur le cannabis de 2022 : sommaire,* Ottawa (Ont.), chez l'auteur, 2022. https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/drogues-medicaments/cannabis/recherches-donnees/enquete-canadienne-cannabis-2022-sommaire.html

Sarris, J., J. Sinclair, D. Karamacoska, M. Davidson et J. Firth. « Medicinal cannabis for psychiatric disorders: A clinically-focused systematic review », *BMC Psychiatry*, vol. 20, nº 1, 2020, article 24. https://doi.org/10.1186/s12888-019-2409-8

Scavone, J., R. Sterling et E. Van Bockstaele. « Cannabinoid and opioid interactions: Implications for opiate dependence and withdrawal », *Neuroscience*, vol. 248, 2013, p. 637–654. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.04.034

Scheen, A.J., N. Finer, P. Hollander, M.D. Jensen, L.F. Van Gaal et R.-D.S. Group. « Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: A randomised controlled study », *The Lancet*, vol. 368, nº 9548, 2006, p. 1660–1672. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69571-8

Scheffer, I.E., J.J. Halford, I. Miller, R. Nabbout, R. Sanchez-Carpintero, Y. Shiloh-Malawsky, … et O. Devinsky. « Add-on cannabidiol in patients with Dravet syndrome: Results of a long-term open-label extension trial », *Epilepsia*, vol. 62, nº 10, 2021, p. 2505–2517. https://doi.org/10.1111/epi.17036

Sexton, M., C. Cuttler, J.S. Finnell et L.K. Mischley. « A cross-sectional survey of medical cannabis users: Patterns of use and perceived efficacy », *Cannabis and Cannabinoid Research*, vol. 1, nº 1, 2016, p. 131–138. https://doi.org/10.1089/can.2016.0007

Sharpe, L., J. Sinclair, A. Kramer, M. de Manincor et J. Sarris. « Cannabis, a cause for anxiety? A critical appraisal of the anxiogenic and anxiolytic properties », *Journal of Translational Medicine*, vol. 18, 2020, article 374. https://doi.org/10.1186/s12967-020-02518-2

Skelley, J.W., C.M. Deas, Z. Curren et J. Ennis. « Use of cannabidiol in anxiety and anxiety-related disorders », *Journal of the American Pharmacists Association*, vol. 60, nº 1, 2020, p. 253–261. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S154431911930514X

Smith, J.M., J. Mader, A.C. Szeto, A.M. Arria, K.C. Winters et T.C.R. Wilkes. « Cannabis use for medicinal purposes among Canadian university students », *Revue canadienne de psychiatrie*, vol. 64 nº 5, 2019, p. 351–355. https://doi: 10.1177/0706743718818420

Solowij, N., S.J. Broyd, C. Beale, J.A. Prick, L.M. Greenwood, H. van Hell, ... et M. Yücel. « Therapeutic effects of prolonged cannabidiol treatment on psychological symptoms and cognitive function in regular cannabis users: A pragmatic open-label clinical trial », *Cannabis and Cannabinoid Research*, vol. 3, nº 1, 2018, p. 21–34. https://doi.org/10.1089/can.2017.0043

Spindle, T.R., E.J. Cone, E. Goffi, E.M. Weerts, J.M. Mitchell, R.E. Winecker, ... et R. Vandrey. « Pharmacodynamic effects of vaporized and oral cannabidiol (CBD) and vaporized CBD-dominant cannabis in infrequent cannabis users », *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 211, 2020, article 107937. https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.107937

Stanciu, C.N., M.F. Brunette, N. Teja et A.J. Budney. « Evidence for use of cannabinoids in mood disorders, anxiety disorders, and PTSD: A systematic review », *Psychiatric Services*, vol. 72, nº 4, 2021, p. 429–436. https://doi.org/10.1176/appi.ps.202000189

Suraev, A., R.R. Grunstein, N.S. Marshall, A.L. D'Rozario, C.J. Gordon, D.J. Bartlett, ... et C.M. Hoyos. « Cannabidiol (CBD) and Δ^9-tetrahydrocannabinol (THC) for chronic insomnia disorder ('CANSLEEP' trial): Protocol for a randomised, placebo-controlled, double-blinded, proof-of-concept trial », *BMJ Open*, vol. 10, nº 5, 2020a, article e034421. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034421

Tallant, J. « Cannabinoids for the treatment of cancer-related pain: A systematic review », *Cancer Nursing Practice*, vol. 19, nº 2, 2020, p. 37–42. https://doi.org/10.7748/cnp.2020.e1669

Tateo, S. « State of the evidence: Cannabinoids and cancer pain—a systematic review », *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*, vol. 29, nº 2, 2017, p. 94–103.

Treves, N., N. Mor, K. Allegaert, H. Bassalov, M. Berkovitch, O.E. Stolar et I. Matok. « Efficacy and safety of medical cannabinoids in children: A systematic review and meta-analysis », *Scientific Reports*, vol. 11, nº 1, 2021, article 23462. https://doi.org/10.1038/s41598-021-02770-6

Trigo, J.M., D. Lagzdins, J. Rehm, P. Selby, I. Gamaleddin, B. Fischer, ... et B. Le Foll. « Effects of fixed or self-titrated dosages of Sativex on cannabis withdrawal and cravings », *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 161, 2016, p. 298–306. https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.02.020

Trigo, J.M., A. Soliman, L.C. Quilty, B. Fischer, J. Rehm, P. Selby, ... et D.L. Streiner. « Nabiximols combined with motivational enhancement/cognitive behavioral therapy for the treatment of cannabis dependence: A pilot randomized clinical trial », *PLOS One*, vol. 13, nº 1, 2018, article e0190768. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190768

Tumati, S., K.L. Lanctôt, R. Wang, A. Li, A. Davis et N. Herrmann. « Medical cannabis use among older adults in Canada: Self-reported data on types and amount used, and perceived effects », *Drugs & Aging*, vol. 39, 2021, p. 153–163. https://doi.org/10.1007/s40266-021-00913-y

Turna, J., W. Simpson, B. Patterson, P. Lucas et M. Van Ameringen. « Cannabis use behaviors and prevalence of anxiety and depressive symptoms in a cohort of Canadian medicinal cannabis users », *Journal of Psychiatric Research*, vol. 111, 2019a, p.134–139. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.01.024

Turna, J., S.K. Syan, B.N. Frey, B. Rush, M.J. Costello, M. Weiss et J. MacKillop. « Cannabidiol as a novel candidate alcohol use disorder pharmacotherapy: A systematic review », *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, vol. 43, nº 4, 2019b, p. 550–563. https://doi.org/10.1111/acer.13964

Urbi, B., J. Corbett, I. Hughes, M.A. Owusu, S. Thorning, S.A. Broadley, A. Sabet et S. Heshmat. « Effects of cannabis in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis », *Journal of Parkinson's Disease*, vol. 12, nº 2, 2022, p. 495–508. https://doi.org/10.3233/JPD-212923

Valverde, O., F. Noble, F. Beslot, V. Daugé, M.C. Fournié-Zaluski et B.P. Roques. « Δ^9-tetrahydrocannabinol releases and facilitates the effects of endogenous enkephalins: Reduction in morphine withdrawal syndrome without change in rewarding effect », *European Journal of Neuroscience*, vol. 13, nº 9, 2001, p. 1816–1824. https://doi.org/10.1046/j.0953-816x.2001.01558.x

Vaughn, L.K., G. Denning, K.L. Stuhr, H. De Wit, M.N. Hill et C.J. Hillard. « Endocannabinoid signalling: Has it got rhythm? », *British Journal of Pharmacology*, vol. 160, nº 3, 2010, p. 530–543. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00790.x

Wadsworth, E., N. Cristiano, R. Gabrys, J. Renard et D. Hammond. « Cannabis consumption among adults aged 55–65 in Canada, 2018–2021 », *Journal of Drug Issues*, vol. 0, nº 0, 2023, p. 1–17. https://doi.org/10.1177/00220426231190022

Wang, J., Y. Wang, M. Tong, H. Pan et D. Li. « Medical cannabinoids for cancer cachexia: A systematic review and meta-analysis », *BioMed Research International,* 2019, article 2864384

Wang, L., P.J. Hong, C. May, Y. Rehman, Y. Oparin, C.J. Hong, B.Y. Hong, ... et J.W. Busse. « Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials », *BMJ*, vol. 374, 2021, article n1034. https://doi.org/10.1136/bmj.n1034

Winiger, E.A., S.B. Huggett, A.S. Hatoum, N.P. Friedman, C.L. Drake, K.P. Wright Jr et J.K. Hewitt. « Onset of regular cannabis use and young adult insomnia: An analysis of shared genetic liability », *Sleep*, vol. 43, nº 5, 2020, p. zsz293. https://doi.org/10.1093/sleep/zsz293

Wong, S.S.C., W.S. Chan et C.W. Cheung « Analgesic effects of cannabinoids for chronic non-cancer pain: A systematic review and meta-analysis with meta-regression », *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, vol. 15, nº 4, 2020, p. 801–829. https://doi: 10.1007/s11481-020-09905-y

Wong, S.S. et T.E. Wilens. « Medical cannabinoids in children and adolescents: A systematic review », *Pediatrics*, vol. 140, nº 5, 2017. https://doi.org/10.1542/peds.2017-1818

Yanes, J.A., Z.E. McKinnell, M.A. Reid, J.N. Busler, J.S. Michel, M.M. Pangelinan, … et M.T. Sutherland. « Effects of cannabinoid administration for pain: A meta-analysis and meta-regression », *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, vol. 27, nº 4, 2019, p. 370–382. https://doi.org/10.1037/pha0000281

Yassin, M., A. Oron et D. Robinson. « Effect of adding medical cannabis to analgesic treatment in patients with low back pain related to fibromyalgia: An observational cross-over single centre study », *Clinical and Experimental Rheumatology,* vol. 37, suppl. 116(1), 2019, p. 13–20, PMID: 30418116

Zenone, M.A., J. Snyder et V. Crooks. « Selling cannabidiol products in Canada: A framing analysis of advertising claims by online retailers », *BMC Public Health*, vol. 21, 2021, p. 1–10. https://doi.org/10.1186/s12889-021-11282-x

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier les réviseurs externes pour leurs commentaires sur une version antérieure du rapport.
La production de ce document a été rendue possible grâce à une contribution financière de Santé Canada.
Les opinions exprimées ne représentent pas nécessairement celles de Santé Canada.
ISBN 978-1-77871-140-4

© Centre canadien sur les dépendances et l'usage de substances, 2024.