



UTILISATION DU CANNABIS À DES FINS THÉRAPEUTIQUES

OUTIL CLINIQUE

Outil préparé par le Regroupement de pharmaciens experts
en soins palliatifs de l'Association des pharmaciens des
établissements de santé du Québec

Juillet 2022

L'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.) est un syndicat professionnel constitué en personne morale en vertu de la Loi sur les syndicats professionnels (R.L.R.Q., chapitre S-40). Elle s'assure de la valorisation et de l'avancement de la pratique pharmaceutique en prenant appui sur l'expertise, les initiatives et les réalisations innovatrices de ses membres. L'A.P.E.S. a également la responsabilité de défendre et de faire progresser les intérêts professionnels et économiques de ses membres auprès des autorités compétentes. L'A.P.E.S. représente l'ensemble des pharmaciens répartis dans toutes les catégories d'établissements publics de santé du Québec.

RÉDACTION, CONSULTATIONS ET REMERCIEMENTS

ÉQUIPE DE PROJET

Auteure principale

Marie-Josée Veilleux, B. Pharm., M. Sc., chargée de projet et responsable de la rédaction
Pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université Laval du CHU de Québec-Université Laval

Coauteures

Par ordre alphabétique

Sarah Girard, Pharm. D., M. Sc.
Pharmacienne, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal du CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal

Rolande Poirier, B. Pharm.
Pharmacienne, CSSS de Memphrémagog du CIUSSS de l'Estrie-CHUS

Collaboratrices

Par ordre alphabétique

Mélanie Brassard, B. Pharm.
Pharmacienne, Hôpital de Chicoutimi du CIUSSS du Saguenay-Lac-Saint-Jean

Susie Dallaire, B. Pharm., M. Sc.
Pharmacienne, Hôpital de Sainte-Anne-de-Beaupré du CIUSSS de la Capitale-Nationale

Révisseuses

Par ordre alphabétique

Isabelle Beaulieu, B. Pharm., M. Sc.
Pharmacienne et présidente du RPE en soins palliatifs
Hôtel-Dieu de Québec du CHU de Québec-Université Laval et Maison Michel-Sarrazin

Fanny Blanchet, B. Pharm., M. Sc.
Pharmacienne, Hôpital de la Cité-de-la-Santé du CISSS de Laval

Révisseuse scientifique externe

Andrée Néron, B. Pharm., M. Sc.
Pharmacienne et membre honoraire de l'A.P.E.S.

Lectrice externe

Christine Hamel, B. Pharm., M. Sc.
Pharmacienne, Hôpital Brome-Missisquoi-Perkins du CIUSSS de l'Estrie-CHUS
Rédactrice en chef de *Pharmactuel*

ÉQUIPE DE L'ÉDITION

Coordination et révision

François E. Lalonde, B. Pharm., M. Sc.
Pharmacien et adjoint professionnel à la direction générale, A.P.E.S.

Révision linguistique

Martine Picard, M. A.
Révisseuse linguistique

Conception graphique

Dominic Blais

Graphiste, Cab Design

Avec la collaboration de

Par ordre alphabétique

François Desjardins, agent de communication, A.P.E.S.

Jacqueline Dionne, adjointe administrative, A.P.E.S.

Charline Ferrié, avocate et conseillère juridique, A.P.E.S.

Annie Roy, avocate et directrice des services administratifs et juridiques, A.P.E.S.

Le présent document a été validé par les membres du Regroupement de pharmaciens experts (RPE) en soins palliatifs de l'A.P.E.S. Les auteurs, les réviseurs et l'A.P.E.S. déclinent toute responsabilité pour toute information désuète en raison de nouvelles découvertes dans ce domaine ou pour toute omission ou toute erreur dans le texte.

REMERCIEMENTS

Le RPE en soins palliatifs tient à remercier les membres du conseil d'administration de l'A.P.E.S., notamment M^{me} Julie Racicot, présidente, et M^{me} Linda Vaillant, directrice générale, pour leur engagement à rendre possible la rédaction et la diffusion de cet outil. Le RPE en soins palliatifs remercie également M^{me} Andrée Néron, pharmacienne et membre honoraire de l'A.P.E.S., pour son apport et son expertise à la révision de cet outil, ainsi que M^{me} Christine Hamel, rédactrice en chef de *Pharmactuel*, pour son évaluation du présent document et ses commentaires. Enfin, le RPE en soins palliatifs désire remercier M. François E. Lalonde, adjoint professionnel à la direction générale, pour son soutien à la préparation du document, ainsi que les membres de l'équipe d'édition, notamment ceux de la permanence de l'A.P.E.S., qui ont contribué à la révision de cet outil clinique.



A.P.E.S.

4050, rue Molson, bureau 320, Montréal (Québec) H1Y 3N1

Téléphone : 514 286-0776

Télécopieur : 514 286-1081

Courrier électronique : info@apesquebec.org

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2022

Bibliothèque et Archives Canada, 2022

ISBN 978-2-925150-10-7 (PDF)

© A.P.E.S., 2022

La diffusion et la reproduction totale ou partielle de ce document, sous quelque forme que ce soit, sont interdites sans une autorisation préalable de l'A.P.E.S. Il est toutefois possible de diffuser ou de reproduire sans autorisation l'adresse URL suivante du document : apesquebec.org/cannabisoutil

Pour citer ce document : Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.).

Utilisation du cannabis à des fins thérapeutiques – Outil clinique. Document préparé par le Regroupement de pharmaciens experts en soins palliatifs. Montréal, Québec : A.P.E.S.;2022. 57 p.

NOTE AU LECTEUR

Cet outil clinique a été préparé pour des professionnels de la santé, pour répondre à un besoin d'information sur l'utilisation thérapeutique du cannabis. Compte tenu de l'évolution constante des connaissances et de l'individualisation du traitement à chaque patient, les informations se trouvant dans ce guide ne remplacent pas le jugement professionnel. L'utilisation du genre masculin a été retenue uniquement pour faciliter la lecture du document et n'a aucune intention discriminatoire.

MEMBRES DU RPE EN SOINS PALLIATIFS DE L'A.P.E.S.

Liste des membres du RPE en soins palliatifs qui ont contribué de près ou de loin aux différentes versions de ce document, que ce soit au moment de la rédaction ou de la validation.

Par ordre alphabétique

Esther Beaulieu, B. Pharm., M. Sc.

Pharmacienne et secrétaire sortante du RPE en soins palliatifs, Centre Paul-Gilbert du CISSS de Chaudière-Appalaches

Isabelle Beaulieu, B. Pharm., M. Sc.

Pharmacienne et présidente du RPE en soins palliatifs Hôtel-Dieu de Québec du CHU de Québec-Université Laval et Maison Michel-Sarrazin

Mathieu Berteau, B. Pharm., M. Sc.

Pharmacien et secrétaire du RPE en soins palliatifs Hôtel-Dieu de Sherbrooke du CIUSSS de l'Estrie-CHUS

Fanny Blanchet, B. Pharm., M. Sc.

Pharmacienne et coordonnatrice en oncologie – Volet services, Hôpital de la Cité-de-la-Santé du CISSS de Laval

Mélanie Brassard, B. Pharm.

Pharmacienne, Hôpital de Chicoutimi du CIUSSS du Saguenay-Lac-Saint-Jean

Susie Dallaire, B. Pharm., M. Sc.

Pharmacienne, Hôpital de Sainte-Anne-de-Beaupré du CIUSSS de la Capitale-Nationale

Émilie Dufort Rouleau, B. Pharm., M. Sc.

Pharmacienne, Hôpital Sainte-Croix du CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec

Sarah Girard, Pharm. D., M. Sc.

Pharmacienne, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal du CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal

Catherine Lapointe-Girard, B. Pharm., M. Sc.

Pharmacienne, Hôpital-Dieu de Lévis du CISSS de Chaudière-Appalaches

Annie Meunier, B. Pharm., M. Sc.

Pharmacienne, Hôpital Fleurimont du CIUSSS de l'Estrie-CHUS

Catherine Nadeau, B. Pharm., M. Sc.

Pharmacienne adjointe au chef Hôpital Jeffery Hale-Saint Brigid's du CIUSSS de la Capitale-Nationale

Michèle Plante, B. Pharm., M. Sc.

Pharmacienne, Hôpital Jeffery Hale-Saint Brigid's du CIUSSS de la Capitale-Nationale

Sylvie Plante, B. Pharm., M. Sc.

Pharmacienne, Hôpital Saint-François d'Assise du CHU de Québec-Université Laval
Membre du RPE en soins palliatifs jusqu'en novembre 2021

Rolande Poirier, B. Pharm. D.

Pharmacienne, CSSS de Memphrémagog du CIUSSS de l'Estrie-CHUS

Gina Simard, B. Pharm., Pharm. D.

Pharmacienne, Hôpital de Montmagny du CISSS de Chaudière-Appalaches

Sarah Tremblay, B. Pharm., M. Sc.

Pharmacienne, Hôpital-Dieu de Québec du CHU de Québec-Université Laval
Membre du RPE en soins palliatifs jusqu'en mai 2022

Marie-Josée Veilleux, B. Pharm., M. Sc.

Pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université Laval du CHU de Québec-Université Laval

TABLE DES MATIÈRES

SIGLES ET ABRÉVIATIONS	VI
INTRODUCTION	1
HISTORIQUE	2
PHYSIOLOGIE DU SYSTÈME ENDOCANNABINOÏDE	3
CANNABIS ET PHYTOCANNABINOÏDES	6
MÉCANISME D'ACTION	7
PHARMACOCINÉTIQUE	9
ABSORPTION	9
BIODISPONIBILITÉ	10
MÉTABOLISME	10
DURÉE DE CONSERVATION	11
VOIES D'ADMINISTRATION ET PRODUITS EXISTANTS	12
TYPES DE PRODUITS	12
CANNABIS EN INHALATION	12
COMPOSITION	13
CHOIX D'UN PRODUIT	14
REMBOURSEMENT	14
INDICATIONS RECONNUES ET DONNÉES PROBANTES	15
POSOLOGIE	24
DOSES DE DÉPART ET MODALITÉS D'AJUSTEMENT	24
ÉQUIVALENCE DE DOSES	26
INTERACTIONS	27
INTERACTIONS PHARMACODYNAMIQUES	27
INTERACTIONS PHARMACOCINÉTIQUES	27
CONTRE-INDICATIONS ET PRÉCAUTIONS	30
DÉPENDANCE	30
SANTÉ MENTALE	30
CONDUITE D'UN VÉHICULE	30
CARCINOGENÈSE ET MUTAGENÈSE	30
SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE	31
SYSTÈME RESPIRATOIRE	31
CANNABIS ET PERSONNES ÂGÉES	32
CHANGEMENTS PHYSIOLOGIQUES LIÉS AU VIEILLISSEMENT	32
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE	33
INDICATIONS ET EFFETS INDÉSIRABLES SPÉCIFIQUES	33
POSOLOGIE ADAPTÉE	33
PRÉCAUTIONS ET CONTRE-INDICATIONS EN GÉRIATRIE	33
EFFETS INDÉSIRABLES	34
DONNÉES PROBANTES	34
SYSTÈME RESPIRATOIRE	34

SYSTÈME DIGESTIF	35
SYSTÈME NERVEUX CENTRAL	35
COGNITION ET EFFETS PSYCHOMOTEURS	36
EFFETS PSYCHIATRIQUES	36
SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE	36
SUIVI ET SURVEILLANCE	38
SEVRAGE	39
SURDOSE ET TOXICITÉ	40
CONCLUSION	41
RÉFÉRENCES	42

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Le système cannabinoïde dans le système nerveux	5
Figure 2. Outil comparant l'efficacité de différents traitements contre la douleur issu des lignes directrices du Collège des médecins de famille du Canada	18

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Expression des récepteurs cannabinoïdes et principales fonctions	4
Tableau 2. Principaux cannabinoïdes et effets physiologiques	8
Tableau 3. Paramètres pharmacocinétiques selon la voie d'administration des phytocannabinoïdes et des médicaments d'ordonnance à base de cannabinoïde	10
Tableau 4. Paramètres pharmacocinétiques du cannabis et des médicaments d'ordonnance à base de cannabinoïde	11
Tableau 5. Types de produits de cannabis et voie d'administration	12
Tableau 6. Concentration de THC et de CBD des produits à base d'huile de cannabis	13
Tableau 7. Concentration de THC et de CBD des capsules de cannabis	13
Tableau 8. Concentration de THC et de CBD du cannabis séché	13
Tableau 9. Évaluation du cannabis à des fins thérapeutiques par divers organismes	16
Tableau 10. Résumé d'études sur le cannabis thérapeutique	19
Tableau 11. Modalités d'ajustement posologique possibles pour le cannabis thérapeutique	25
Tableau 12. Principales isoenzymes impliquées dans le métabolisme du cannabis	28
Tableau 13. Effets indésirables du cannabis et des médicaments d'ordonnance à base de cannabinoïde	37

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

2-AG	<u>2-arachidonyl-glycérol</u>
5-HT_{1A}	<u>Sous-type des récepteurs sérotoninergiques</u>
7-COOH-CBD	<u>7-carboxy-cannabidiol</u>
7-OH-CBD	<u>7-hydroxy-cannabidiol</u>
11-OH-THC	<u>11-hydroxy-delta-9-tétrahydrocannabinol</u>
ACMTS	<u>Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé</u>
CB₁	<u>Récepteur des cannabinoïdes de type 1</u>
CB₂	<u>Récepteur des cannabinoïdes de type 2</u>
CBC	<u>Cannabichromène</u>
CBD	<u>Cannabidiol</u>
CYP	<u>Cytochrome P450</u>
DIN	<u>Numéro d'identification de médicament</u>
DSM-5	<u>Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 5^e édition</u>
ÉVA	<u>Échelle visuelle analogique</u>
FAAH	<u>Hydrolase des amides d'acides gras (<i>fatty acid amide hydrolase</i>)</u>
MDMA	<u>Drogue de synthèse (3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine ou ecstasy)</u>
NNTB	<u>Nombre nécessaire de patients à traiter pour obtenir un effet bénéfique supplémentaire</u>
NNTH	<u>Nombre nécessaire de patients à traiter pour obtenir un résultat nocif supplémentaire</u>
RC	<u>Rapport de cotes (<i>odds ratio</i>)</u>
SHC	<u>Syndrome d'hyperémèse cannabinoïde</u>
T ½	<u>Demi-vie</u>
THC	<u>Delta-9-tétrahydrocannabinol</u>

INTRODUCTION

Dans les dernières années, le cannabis a connu un essor important, principalement depuis sa légalisation à des fins récréatives¹. Aux yeux de la loi canadienne et des gouvernements, il existe donc deux programmes : l'accès à des fins médicales (qui se poursuit) et l'accès à des fins récréatives. Le programme d'accès à des fins médicales relève de la compétence du fédéral alors que l'accès à des fins récréatives relève des différents paliers de gouvernement^{1,2}. La modification des lois a rendu ce produit plus accessible au public et a permis à la population d'être plus avisée et plus sensible au potentiel thérapeutique de la plante et de ses composantes. L'intérêt des consommateurs et la pression qu'ils exercent sur le système de santé pour encourager le savoir, la recherche et le développement bousculent le monde scientifique dans ses habitudes. Bien que certains cliniciens soient enthousiastes face à cette nouvelle modalité thérapeutique, la plupart sont plutôt partagés³ en raison du manque de données probantes, de la crainte des risques du cannabis pour la santé (complications pulmonaires de la forme en inhalation, risques de dépendance, effets à long terme néfastes), des contraintes administratives qui entourent la rédaction des documents et de leurs a priori.

En tant que professionnels de la santé, les membres du RPE en soins palliatifs souhaitent positionner cette option de traitement dans l'arsenal thérapeutique. Et comme pharmacien, nous devons nous assurer de l'innocuité du produit pour notre patient, l'inscrire dans le profil pharmaceutique et en tenir compte dans le plan d'intervention pharmacothérapeutique. Ce document a été préparé dans le but de répondre à ce besoin d'information sur le cannabis thérapeutique. Le RPE en soins palliatifs vous invite également à consulter le document de Santé Canada intitulé *Renseignements destinés aux professionnels de la santé : le cannabis (marijuana, marihuana) et les cannabinoïdes* qui peut répondre à plusieurs questions des professionnels de la santé au sujet du cannabis⁴. Pour les questions sur la prescription de cannabis thérapeutique ou l'approvisionnement, le RPE en soins palliatifs vous invite à consulter son document *Cannabis à des fins médicales pour la clientèle hébergée ou hospitalisée—Politique et procédure*, publié en mars 2021 par l'A.P.E.S.⁵.

HISTORIQUE

Les vertus thérapeutiques du cannabis sont connues depuis longtemps. En effet, des données indiquent qu'il était cultivé dès 12 000 ans avant Jésus-Christ⁶. Le cannabis a d'ailleurs fait partie de la pharmacopée américaine de 1851 à 1941⁷. C'est Raphael Mechoulam qui a isolé et caractérisé le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) en 1964 et le cannabidiol (CBD) quelques années avant. Son équipe a aussi collaboré à la découverte des endocannabinoïdes [anandamide en 1992 et 2-arachidonyle-glycérol (2-AG) en 1995]⁸. L'avancée de la recherche dans le domaine a permis d'identifier de nouveaux médiateurs ainsi que les principaux récepteurs du cannabis, soit les CB₁ (1988) et CB₂ (1992)⁸. L'identification de la structure cristalline du récepteur CB₁ humain a eu lieu en 2016⁹.

Du point de vue législatif, au Canada, c'est l'affaire Terrence Parker sur le traitement de l'épilepsie en 1988 qui mènera à l'adoption du *Règlement sur l'accès à la marijuana à des fins médicales* en juillet 2001¹⁰. L'autorisation médicale pour un traitement à base de marijuana séchée devenait donc possible, sous réserve de certaines exigences pour les prescripteurs. Au fil des ans, les décisions rendues par les différentes instances et en fin de piste par les tribunaux ont donné lieu à un certain nombre de modifications au règlement. En 2013, le gouvernement canadien a mis en œuvre une nouvelle mouture du règlement qui ouvre la voie aux producteurs et permet de déterminer les conditions que doit respecter l'industrie commerciale pour la production et la distribution de marijuana à des fins médicales. On assiste alors à une multiplication des demandes de licences de la part des producteurs.

En 2015, la Cour suprême du Canada a statué que le fait de limiter l'accès légal à la forme séchée seulement était inconstitutionnel. Des exemptions apportées à l'article 56 de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances* ont permis aux producteurs autorisés de produire et de vendre de l'huile de cannabis ainsi que des bourgeons et des feuilles fraîches, en plus des fleurs séchées. Les capsules se sont ensuite ajoutées¹¹. Du côté provincial, pendant cette même année, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a émis une circulaire visant à encadrer l'organisation des services d'accès à la marijuana séchée ou par voie orale à des fins médicales pour les clientèles hospitalisées ou en centre d'hébergement¹². Cette publication dicte les obligations des professionnels et engage les établissements québécois ainsi que les équipes de soins à assurer la continuité du traitement lorsqu'un bénéficiaire est déjà inscrit au programme canadien. Le prescripteur autorisé (médecin ou infirmière praticienne spécialisée) devient donc le « responsable de l'ordonnance » d'un traitement qui ne comporte pas de numéro d'identification de médicament (*Drug identification number* ou DIN), mais qui possède des attributs thérapeutiques.

C'est en octobre 2018 que la nouvelle loi fédérale entre en vigueur¹³. La loi provinciale constituant la Société québécoise du cannabis et entourant la législation du cannabis à des fins récréatives est au même moment mise en application¹⁴. Pour être en phase avec le cadre réglementaire, le Collège des médecins du Québec a mis à jour ses recommandations sur l'ordonnance de cannabis à des fins médicales¹⁵. Désormais, les patients ne sont plus tenus de prendre part à un projet de recherche pour se voir prescrire du cannabis thérapeutique. Toutefois, les prescripteurs doivent encore respecter plusieurs directives¹⁵. Il est important de rappeler que, selon Santé Canada, le cannabis n'est pas un produit thérapeutique approuvé, puisqu'il n'a pas obtenu de DIN ni d'avis de conformité. Par conséquent, la gestion de ce produit requiert un cadre particulier. La distribution du cannabis thérapeutique s'effectue par les titulaires de vente autorisés qui transigent directement avec les patients (ou leur établissement de santé s'il s'agit de leur milieu de vie). La distribution du cannabis thérapeutique ne transite donc pas par les pharmacies communautaires.

L'utilisation thérapeutique du cannabis soulève plusieurs questions éthiques en raison de ses effets nuisibles possibles sur la santé. Actuellement, peu de données cliniques en appuient l'utilisation, et nous ne connaissons pas les effets à long terme de la consommation de ces produits¹⁶. Le prescripteur doit bien soupeser les risques de dépendance de chaque patient ainsi que les effets psychiatriques possibles (*voir section « Contre-indications et précautions »*). Le cannabis thérapeutique doit demeurer une option de dernier recours à envisager lorsque les autres traitements mieux reconnus sont contre-indiqués, inefficaces ou ne sont pas tolérés.

PHYSIOLOGIE DU SYSTÈME ENDOCANNABINOÏDE

Le système endocannabinoïde, aussi appelé endocannabinome, est présent dans tout le corps humain et comporte plusieurs éléments :

- des récepteurs;
- des ligands (endocannabinoïdes qui se lient aux récepteurs);
- des enzymes de synthèse et de dégradation des ligands.

Ce système occupe une fonction de modulateur et de régulateur physiologique. Il est omniprésent et joue un rôle d'importance dans l'homéostasie de différents processus, tels que l'appétit, les fonctions motrices, la fertilité et la douleur¹⁷. La plupart des effets du système endocannabinoïde sont médiés par deux récepteurs, soit les récepteurs cannabinoïdes de type 1 et 2 (CB₁ et CB₂), des récepteurs présynaptiques couplés aux protéines G. L'activation des **récepteurs CB₁** entraîne une cascade de réactions (inhibition de l'adénylate-cyclase, baisse de l'adénosine monophosphate cyclique et de l'activité de la protéine kinase A, ouverture des canaux potassiques, fermeture des canaux calciques) qui diminue le relargage présynaptique de plusieurs neurotransmetteurs inhibiteurs ou excitateurs^{4,17,18}. Dans les cellules immunitaires, l'activation des **récepteurs CB₂** empêche la libération des cytokines ou des chimiokines et la migration des neutrophiles et des macrophages, régulant ainsi les fonctions du système immunitaire⁴.

Les récepteurs CB₁ se trouvent principalement dans le système nerveux central et dans le système nerveux périphérique, alors que les récepteurs CB₂ sont situés en majeure partie dans le système immunitaire et seraient présents en faible densité dans le cerveau. **Les récepteurs CB₁ sont donc responsables des effets psychotropes du cannabis alors que les récepteurs CB₂ participent plutôt aux effets immunomodulateurs**^{4,6}. L'emplacement des récepteurs et les effets physiologiques associés à leur activation sont indiqués dans le tableau 1. Il est à noter que ces informations proviennent en grande partie de données animales et précliniques.

Tableau 1. Expression des récepteurs cannabinoïdes et principales fonctions^{4,6,19,20,32,83}

	SNC (++++)	Systèmes et organes en périphérie (+)	Expression de l'activation des récepteurs CB ₁
RÉCEPTEURS CB₁	<ul style="list-style-type: none"> ■ Terminaisons présynaptiques neuronales ■ Cortex frontal ■ Hippocampe ■ Cervelet ■ Noyaux gris centraux ■ Amygdale ■ Noyau accumbens ■ Substance grise périaqueducale ■ Hypothalamus ■ Striatum des ganglions de la base ■ Corne dorsale de la moelle épinière 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Système nerveux périphérique sympathique nocicepteur ■ Adipocytes ■ Leucocytes ■ Rate ■ Cœur ■ Poumons ■ Appareil digestif (foie, pancréas, estomac, intestin grêle et gros intestin) ■ Reins ■ Vessie ■ Organes reproducteurs ■ Muscles squelettiques ■ Os ■ Articulations ■ Peau 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Inhibition de la libération des neurotransmetteurs (5-HT, glutamate, acétylcholine, GABA, noradrénaline, dopamine, D-aspartate, cholécystokinine) au niveau des synapses inhibitrices et excitatrices ■ Effet analgésique ■ Effet immunostimulateur possible ■ Effets sur l'appareil reproducteur (spermatozoïdes) ■ Effets défavorables sur les maladies cardiaques (dysfonctionnement endothélial, inflammation, fibrose) ■ Effets psychoactifs, euphorie, altération des fonctions cognitives, trouble de mémoire, modification des perceptions sensorielles, anxiété ■ Effet neuroprotecteur possible ■ Troubles de coordination motrice ■ Stimulation de l'appétit ■ Effets défavorables sur les maladies du foie (stéatose, fibrose) ■ Effet antiémétique
RÉCEPTEURS CB₂	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cellules nerveuses (astrocytes, oligodendrocytes, cellules microgliales et sous-populations neuronales) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Tissus et cellules du système immunitaire (leucocytes, lymphocytes, moelle osseuse, thymus, rate) ■ Amygdale ■ Os ■ Cellules hépatiques ■ Pancréas ■ Poumons ■ Cœur ■ Organes reproducteurs ■ Adipocytes 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Inhibition de la production de médiateurs inflammatoires ■ Inhibition de la libération des cytokines ou des chimiokines, de la migration des neutrophiles et des macrophages dans les cellules immunitaires ■ Effets immunosuppresseurs

Sigles et abréviations : 5-HT : récepteurs sérotoninergiques; GABA : acide gamma-aminobutyrique; SNC : système nerveux central

Légende :

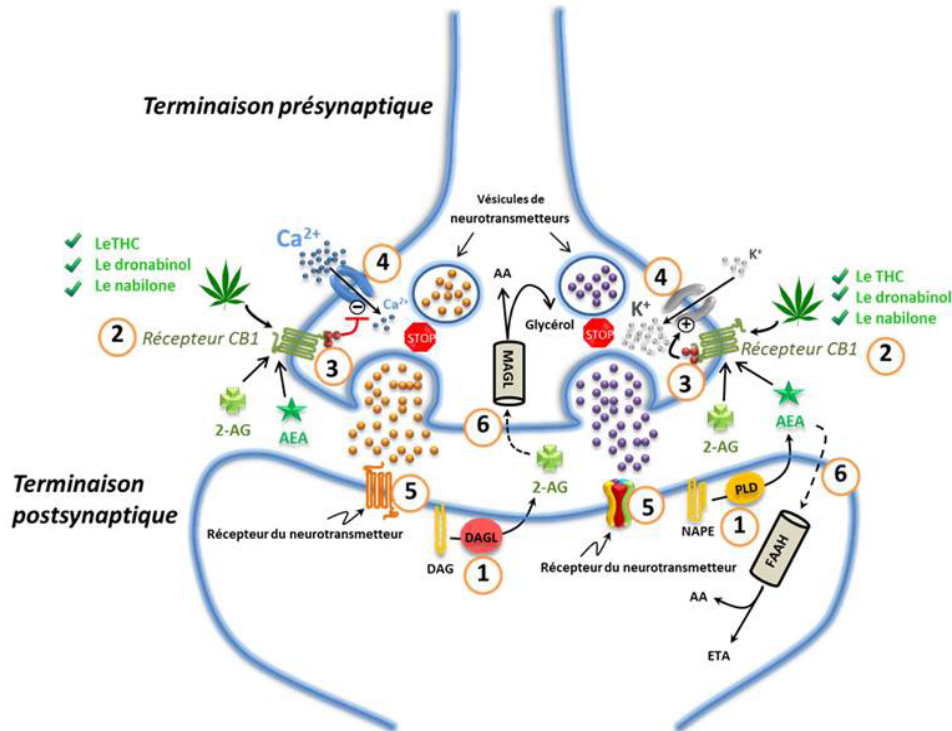
++++ : densité très élevée des récepteurs

+++ : densité élevée des récepteurs

+ : faible densité des récepteurs

Les endocannabinoïdes, soit l'anandamide et le 2-AG, sont des dérivés de l'acide arachidonique qui sont synthétisés « sur demande » et libérés par les terminaisons post-synaptiques pour répondre aux besoins des cellules en réponse à un potentiel d'action, par exemple⁴. La figure 1 illustre la cascade de réactions en lien avec l'activation du système endocannabinoïde.

Figure 1. Le système endocannabinoïde dans le système nerveux^a



Légende : (1) Les endocannabinoïdes sont fabriqués « sur demande » (p. ex. : en réponse à un potentiel d'action dans les neurones) au niveau des terminaisons postsynaptiques : l'anandamide (AEA) est produite à partir de l'hydrolyse effectuée par l'intermédiaire de la phospholipase-D (PLD) du lipide membranaire N-arachidonoylphosphatidyléthanolamine (NAPE); le 2-AG est issu de l'hydrolyse effectuée par l'intermédiaire de la diacylglycéril lipase (DAGL) du lipide membranaire diacylglycéril (DAG); (2) Ces endocannabinoïdes (AEA et 2-AG) se répandent de façon rétrograde vers les terminaisons présynaptiques et, à l'instar des cannabinoïdes exogènes tels que le THC (issus du cannabis), le dronabinol et le nabilone, ils se lient et activent les récepteurs présynaptiques CB₁ couplés aux protéines G; (3) La liaison des phytocannabinoïdes et des endocannabinoïdes aux récepteurs CB₁ déclenche la signalisation à base des protéines G/G_i et inhibe l'adénylylcyclase, entraînant ainsi une baisse de l'accumulation de l'AMP cyclique et l'activité de la protéine kinase A; (4) L'activation du récepteur CB₁ aboutit aussi à l'ouverture des canaux K^+ rectifiants entrants (représentés par un « + ») engendrant l'hyperpolarisation des terminaisons présynaptiques ainsi que la fermeture des canaux Ca^{2+} (représentés par un « - ») par les protéines G/G_i, interrompant la libération des neurotransmetteurs inhibiteurs et excitateurs emmagasinés (p. ex. : le glutamate, le GABA, la 5-HT, l'acétylcholine, la noradrénaline, la dopamine, le D-aspartate et la cholécystokinine), lesquels (5) une fois libérés se répandent et se lient aux récepteurs postsynaptiques; (6) L'anandamide et le 2-AG rentrent dans les terminaisons nerveuses post- ou présynaptiques (éventuellement grâce à l'intervention d'un transporteur spécialisé symbolisé par un pointillé) où ils sont respectivement catabolisés par l'hydrolase d'amide d'acide gras (FAAH) ou la monoacylglycéril-lipase (MAGL) produisant soit l'acide arachidonique (AA) et l'éthanolamine (ETA), soit l'acide arachidonique (AA) et le glycérol.

^a Reproduit avec la permission de la Direction générale de la légalisation et réglementation du cannabis, Santé Canada⁴

Deux enzymes hydrolytiques sont responsables de la dégradation des endocannabinoïdes, soit au niveau présynaptique (le monoacylglycéril qui favorise le catabolisme présynaptique du 2-AG) ou post-synaptique (par l'hydrolase des amides d'acides gras ou FAAH)⁴. Le 2-AG est un agoniste des deux récepteurs cannabinoïdes. On en trouve de grandes concentrations dans les tissus du cerveau (les concentrations synaptiques y sont moindres). L'anandamide, un agoniste partiel des récepteurs CB₁, se lie faiblement aux récepteurs CB₂ (l'affinité de l'anandamide pour les récepteurs est toutefois supérieure à celle du 2-AG). On en retrouve de faibles concentrations dans le cerveau^{4,19,20}.

CANNABIS ET PHYTOCANNABINOÏDES

Le cannabis, une plante de l'ordre des Urticacées et de la famille des Cannabinacées, comporte trois grands types : *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* et *Cannabis ruderalis*⁶. Ces souches présenteraient des effets thérapeutiques différents. De nos jours, la plupart des plantes de cannabis utilisées pour leurs vertus thérapeutiques sont des hybrides des plants *sativa* et *indica*⁶.

À ce jour, 565 produits chimiques ont été identifiés dans la plante de cannabis. Plus d'une centaine de phytocannabinoïdes y seraient présents, les plus reconnus pour leur valeur thérapeutique étant le THC et le CBD. Plusieurs autres cannabinoïdes ont également été décrits, comme le cannabinoïde, le cannabigérol, le cannabichromène (CBC) et le tétrahydrocannabivarin. La valeur thérapeutique de ces cannabinoïdes n'est actuellement pas bien définie, et il n'est pas possible d'en déterminer la concentration dans les souches de cannabis que consomment les patients⁴. Le cannabis contient aussi une multitude d'autres molécules potentiellement actives provenant de 18 classes chimiques différentes, entre autres des produits nitrés, des acides aminés, des hydrocarbures aromatiques polycycliques, des glucides, des terpènes, des flavonoïdes et des acides gras^{4,21}. Les terpènes sont responsables de la fragrance des différentes souches de phytocannabinoïdes et varient grandement d'une plante à l'autre. Des données très limitées semblent indiquer qu'ils pourraient également jouer un rôle dans l'effet d'euphorie des phytocannabinoïdes fumés⁴. D'autres données laissent voir des bienfaits cliniques variés selon les différentes molécules de terpènes présentes dans le cannabis²². Les composantes de la plante, notamment les cannabinoïdes, les terpènes et les flavonoïdes, peuvent contribuer à l'effet pharmacologique ou permettre de juguler ou de moduler les effets indésirables des principaux phytocannabinoïdes et ainsi rendent compte de l'activité globale. C'est ce qu'on appelle l'effet « entourage ».

La pharmacocinétique du cannabis est donc complexe. Différents effets peuvent être observés d'un produit à l'autre, malgré des teneurs similaires en THC et en CBD en raison de la présence d'autres cannabinoïdes et d'autres molécules qui ne sont actuellement pas dosés dans les ingrédients actifs du produit²¹. Il est donc important de demeurer vigilant en cas de changement de compagnie ou de produit, car un ajustement posologique pourrait être nécessaire.

Le cannabis a fait l'objet de plusieurs publications récentes et constitue un champ de recherche en évolution. Le RPE en soins palliatifs vous invite à consulter la littérature récente pour tous les détails sur les différentes molécules présentes dans la plante de cannabis pouvant être utiles en clinique.

MÉCANISME D'ACTION

La pharmacologie du cannabis passe principalement par l'interaction avec le système endocannabinoïde¹⁷. Selon les données actuelles, le THC serait un agoniste partiel des récepteurs CB₁ et CB₂, mais agirait aussi sur les récepteurs non cannabinoïdes et sur d'autres cibles^{4,17}.

Le mécanisme d'action du CBD est encore incertain. Il présente peu d'affinité pour les récepteurs CB₁ et CB₂. Il pourrait agir en tant que modulateur allostérique non compétitif négatif des récepteurs CB₁⁴. Plusieurs autres hypothèses ont été proposées quant à son mécanisme d'action : inhibition du recaptage de l'anandamide, activation des récepteurs TRPV-1 et TRPA-1, antagonisme du récepteur TRPM8 et du récepteur cannabinoïde « orphelin » GPR55, GPR119, agonisme des récepteurs 5-HT_{1A}, modulation des récepteurs opioïdes mu (μ) et delta (δ), modulation des récepteurs à adénosine, etc^{4,17,23}.

D'autres récepteurs semblent être activés ou modulés par les cannabinoïdes, comme le récepteur GPR55, distribué dans le système nerveux central et dans les tissus périphériques et immunitaires, qui serait responsable des effets vasodilatateurs du cannabis. Certaines molécules ne semblent pas se fixer aux récepteurs CB₁ ou CB₂, mais plutôt à une isoenzyme appartenant à une classe de récepteurs nucléaires et de facteurs de transcription, soit les récepteurs activables par les proliférateurs des peroxyosomes (nommés communément PPAR). Ces molécules pourraient avoir tendance, par inhibition compétitive de la FAAH ou par effets allostériques directs, à potentialiser l'effet de l'anandamide sur d'autres récepteurs comme le canal ionique à potentiel de récepteur transitoire vanilloïde de type 1 nommé communément TRPV1. Les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A}, les adrénorécepteurs α-2 et les récepteurs d'adénosine et de glycine semblent être également des cibles thérapeutiques possibles des cannabinoïdes⁴.

En raison de l'ubiquité du système endocannabinoïde, les effets physiologiques possibles du THC et du CBD sont multiples. Le tableau 2 résume les hypothèses sur le mécanisme d'action de ces phytocannabinoïdes, ainsi que les applications cliniques possibles. Les données cliniques seront discutées dans la section « Indications reconnues et données probantes ».

Tableau 2. Principaux cannabinoïdes et effets physiologiques^{4,19,20}

THC	CBD
Principaux cannabinoïdes	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Agoniste partiel des récepteurs CB₁ et CB₂ 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Modulateur allostérique et antagoniste indirect des récepteurs CB₁ et CB₂ ■ Agoniste : 5-HT_{1A}, PPAR, TRPV1 ■ Antagoniste : GPR55, canaux Na⁺, canaux Ca²⁺ de type T ■ Modulateur : adénosine, GABA_A
Effets physiologiques	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Effet euphorisant ■ Effet analgésique ■ Effet antiémétique ■ Effet antispasmodique et relaxant musculaire ■ Stimulation de l'appétit ■ Effet sur le sommeil variable selon la dose ; favorise le sommeil à faible dose (diminution de la latence d'endormissement, augmentation du sommeil « lent » et de la durée du sommeil), mais perturbation du sommeil à dose plus élevée ■ Effets biphasiques sur l'humeur : anxiolytique et hausse de l'humeur à faible dose, mais effets anxiogènes et diminution de l'humeur à plus forte dose ■ Effets pro- et anticonvulsifs ■ Diminution du nombre et de la motilité des spermatozoïdes et changement de morphologie (<i>in vitro</i>) ■ Suppression de la libération de GnRH et TRH ■ Diminution de la libération de prolactine et de gonadotrophines FSH et LH ■ Diminution de la pression intraoculaire ■ Bronchodilatation ■ Hyposalivation 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Effet antiépileptique ■ Effet antiémétique ■ Effet neuroprotecteur et antioxydant ■ Effet analgésique ■ Effet anti-inflammatoire possible ■ Diminution de la spasticité ■ Amélioration de la dystonie ■ Effet anxiolytique ■ Effets panicolytiques et anti-compulsifs ■ Augmentation de la pression intraoculaire ■ Atténuation possible la psychose provoquée par le THC

Sigles et abréviations : 5-HT_{1A} : récepteurs sérotoninergiques; Ca : calcium; CBD : cannabidiol; FSH : hormone folliculostimulante; GABA : acide gamma-aminobutyrique; GnRH : gonadolibérine; LH : hormone lutéinisante; Na : sodium; PPAR : récepteurs activables par les proliférateurs des peroxisomes; THC : delta-9-tétrahydrocannabinol; TRH : hormone thyroïdienne; TRPV1 : canal ionique à potentiel de récepteur transitoire vanilloïde de type 1 (*transient receptor potential vanilloid 1 channel*)

PHARMACOCINÉTIQUE

Le cannabis peut être administré de plusieurs façons, soit par les voies pulmonaire (inhalation, vaporisation), orale, sublinguale ou topique.

ABSORPTION

La vitesse d'absorption varie grandement selon la voie d'administration. Ainsi, le cannabis fumé ou vaporisé aura un début d'action beaucoup plus rapide (en quelques minutes) que la prise sublinguale ou orale, mais une durée d'action plus courte (voir tableau 3). L'absorption par voie orale est lente et erratique, le déclenchement des effets thérapeutiques chez le patient est donc retardé, mais la durée d'action est plus longue que pour le cannabis en inhalation⁴. Il est important d'en tenir compte lors de l'ajustement des doses chez un patient afin, entre autres, d'éviter une surdose. Pour l'administration par voie pulmonaire, les effets subjectifs et les concentrations plasmatiques obtenues par la vaporisation seraient comparables, mais pourraient être supérieurs à ceux du cannabis fumé. Toutefois, comme la bioéquivalence de ces deux méthodes d'inhalation n'a pas été totalement établie, il est possible d'avoir à réévaluer et à ajuster les doses selon les effets obtenus chez un patient donné.

Bien que l'on soupçonne une action locale du cannabis topique, il n'existe actuellement aucune donnée publiée sur l'absorption percutanée d'onguent, de crème ou de lotion de cannabis^{4,24}. De même, les paramètres pharmacocinétiques de la voie sublinguale n'ont pas encore été bien décrits, mais une biodisponibilité de 13 % a été proposée pour le CBD par certains auteurs²⁵. On peut tout de même penser qu'ils risquent d'être semblables à ceux du vaporisateur buccal de nabiximols commercialisé au Canada sous le nom de Sativex^{MD}. Pour le cannabis en huile pour administration sublinguale, certaines sources mentionnent un début d'action de 5 à 30 minutes suivant l'ingestion, un pic d'action après de 1,5 à 4 heures, et une durée d'action d'environ 12 à 24 heures⁴.

Il est intéressant de comparer les paramètres pharmacocinétiques du cannabis à ceux des médicaments sur ordonnance à base de cannabinoïde. Présentement, deux produits sont commercialisés, soit le nabilone et le nabiximols. Le nabilone (Cesamet^{MD}) est un analogue synthétique du THC, indiqué dans le soulagement des nausées et des vomissements graves consécutifs à la chimiothérapie anticancéreuse²⁶⁻²⁸. Il est disponible sous forme de capsules pour l'administration par voie orale. Cette molécule fait partie des médicaments remboursés par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ)²⁹. Le vaporisateur buccal de nabiximols (Sativex^{MD}) est quant à lui un extrait de THC, de CBD et d'autres cannabinoïdes, terpénoïdes et flavonoïdes mineurs, indiqué dans le soulagement des symptômes de spasticité réfractaires aux autres traitements et quand un essai initial a entraîné une amélioration appréciable. Chaque vaporisation de 100 µL de Sativex^{MD} contient 2,7 mg de THC et 2,5 mg de CBD³⁰. Ce produit n'est pas sur la liste des médicaments remboursés par la RAMQ et doit donc faire l'objet d'une demande pour la mesure de patient d'exception pour son remboursement²⁹.

Tableau 3. Paramètres pharmacocinétiques selon la voie d'administration des phytocannabinoïdes et des médicaments d'ordonnance à base de cannabinoïde^{4,24,27}

Paramètres	Cannabis en inhalation	Cannabis PO (huile ou capsule)	Nabiximols (oromucosal)	Nabilone (PO)
Début d'action (minutes)	5	30 à 90	5 à 30	60 à 90
Pic d'action (heures)	0,33 à 0,5	2 à 3	1,5 à 4	2
Durée d'action (heures)	2 à 3	4 à 12	6 à 8	8 à 12

Sigles et abréviations : PO : par voie orale

BIODISPONIBILITÉ

La biodisponibilité du THC et du CBD en inhalation est très variable. Certains paramètres (p. ex. : profondeur de l'inhalation, retenue de la respiration, nombre et fréquence des bouffées, quantité de cannabis vaporisé ou inhalé) peuvent influencer la biodisponibilité⁴. Ces facteurs varient non seulement d'une personne à l'autre, mais également d'une fois à l'autre chez un même patient. Il est donc difficile d'établir des doses équivalentes entre les différentes méthodes d'administration.

Par voie orale, la biodisponibilité du THC et du CBD est plutôt faible en raison de la forte liposolubilité de ces deux produits et d'un premier passage hépatique important^{31,32}. Elle peut également être modulée selon la présence ou non de lipides lors de la prise du produit. En fait, l'administration de cannabinoïdes avec des aliments riches en gras pourrait augmenter l'exposition générale et donc la biodisponibilité de façon importante. Cet effet s'expliquerait par les chylomicrons, qui agissent en tant que transporteurs intestinaux et transféreraient possiblement le THC et le CBD en évitant le métabolisme du premier passage hépatique^{4,33,34}.

Les défis sont grands pour résoudre les difficultés liées à la variabilité des paramètres pharmacocinétiques. Plusieurs études utilisant notamment la micro- et la nanotechnologie sont en phase de développement pour de nouveaux produits à base de cannabidiol standardisés et plus performants, tout en étant sûrs³³.

MÉTABOLISME

Le THC est très lipophile et est ainsi fortement absorbé par les tissus adipeux ainsi que par les organes hautement perfusés, comme le cerveau, le cœur, les poumons et le foie. Le relargage lent à partir des compartiments graisseux et la circulation entérohépatique importante du THC contribuent à sa longue demi-vie plasmatique de plus de quatre jours²¹. Après cinq jours, de 80 % à 90 % du THC est éliminé, principalement sous forme de métabolites carboxylés et hydroxylés²¹. Le THC et le CBD sont fortement métabolisés dans le foie par des réactions d'oxydation, d'époxydation, de décarboxylation et de conjugaison. Le THC est métabolisé par les isoenzymes CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 du cytochrome P450, tandis que le CBD est métabolisé par les isoenzymes CYP2C19 et CYP3A4 (*voir section « Interactions »*)³⁵. Le métabolisme du THC par l'isoenzyme CYP2C9 est responsable de sa biotransformation en 11-hydroxy-delta-9-THC (11-OH-THC), son métabolite actif ayant des effets psychoactifs semblables à ceux de la molécule mère. Ce métabolite sera par la suite dégradé, toujours par l'isoenzyme CYP2C9, en 22-nor-9-carboxy-delta-9-THC, un métabolite inactif³¹. Le métabolisme du CBD par les CYP2C19 et CYP3A4 conduit à la formation de 30 différents métabolites présents dans l'urine, dont les plus importants sont les 7-carboxy-CBD et 11-carboxy-CBD, ainsi que le métabolite actif 7-hydroxy-CBD (7-OH-CBD)^{4,31}. Le THC et son métabolite actif sont fortement liés aux protéines plasmatiques. Cette donnée est inconnue pour le CBD⁴. Le tableau 4 décrit en détail les paramètres pharmacocinétiques du cannabis selon les connaissances actuelles.

Tableau 4. Paramètres pharmacocinétiques du cannabis et des médicaments d'ordonnance à base de cannabinoïde^{4,21,26-28,30,35,72,100}

Paramètres	THC	CBD	Nabiximols	Nabilone
Biodisponibilité (%)	2 à 56 (inhalation) et 4 à 12 (PO)	11 à 45 (inhalation) et 6 (PO)	ND	95 à 100 (PO)
Liaison aux protéines (%)	95 à 99	> 94	97 (THC)	ND
Volume de distribution (L/kg)	10	32,7	ND	12,5
Métabolisme	CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4	CYP2C19, CYP3A4†	CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	Hépatique (oxydation, probablement par le cytochrome P450 aussi)
Métabolite(s) actif(s)	11-OH-THC	7-OH-CBD	11-OH-THC et 7-OH-CBD	Carbinols isomériques
Élimination (%)	■ Fécès : 65 ■ Rénale : 20	■ Fécès : ND	■ Fécès : ND ■ Rénale : ND	■ Fécès : 60 à 65 ■ Rénale : 20 à 24
t_{1/2} (heures)	96 (multiphasique)	27 à 35 (inhalation) et 48 à 120 (PO) (multiphasique)	Biphasique ■ Initiale : 1 à 2 ■ Terminale : 24 à 36	2 (métabolites actifs : 35)

Sigles et abréviations : CBD : cannabidiol; CYP : cytochrome; ND : non disponible; PO : par voie orale; t_{1/2} : demi-vie; THC : delta-9-tétrahydrocannabinol
† : Substrat potentiel des isoenzymes CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A5 également

DURÉE DE CONSERVATION

Pour l'instant, il arrive que des produits de cannabis thérapeutique n'aient aucune date d'expiration indiquée par le fabricant. L'huile de triglycérides à chaîne moyenne, fréquemment employée dans la fabrication d'huile de cannabis, aurait une date limite d'utilisation de deux ans³⁶. Le THC et le CBD se dégradent lorsqu'ils sont exposés à l'air, à la chaleur, à la lumière et possiblement à l'humidité^{21,37}. Une étude de Turner et coll. a montré une diminution de 6,92 % de la teneur en THC sur un an, pour du cannabis séché stocké à 22 °C, alors que d'autres études ont révélé des diminutions de concentration de THC de 3 % à 5 % par mois et de 11 % à 13 % après 100 jours à température pièce³⁷⁻⁴⁰. Nous disposons présentement de peu de données quant à la dégradation du principe actif.

VOIES D'ADMINISTRATION ET PRODUITS EXISTANTS

TYPES DE PRODUITS

À ce jour, plusieurs types de produits de cannabis thérapeutique sont offerts au Québec : fleurs séchées, cannabis moulu, huile, capsules d'huile, vaporisateur sublingual, onguent, produits comestibles (tablettes de chocolat, par exemple). Le cannabis peut donc être administré selon différentes voies d'administration : pulmonaire (inhalation ou vaporisation), orale, sublinguale, topique. Un même type de produits de cannabis peut parfois être utilisé pour différentes voies d'administration (*voir tableau 5*). Les fleurs séchées peuvent être employées en inhalation (fumé ou vaporisé), certaines préparations d'huile de cannabis peuvent être utilisées en inhalation (vaporisation) et d'autres, par voie orale. Le cannabis moulu peut être saupoudré sur la nourriture ou utilisé par les patients pour la fabrication de capsules « maison ». Les capsules commercialisées sont pour leur part fabriquées à partir des huiles. Certaines compagnies offrent un vaporisateur sublingual ou encore un ensemble pour fabriquer une préparation topique à partir d'huile de cannabis. Pour obtenir les effets thérapeutiques du cannabis, ce dernier doit subir une décarboxylation, c'est-à-dire qu'il doit être chauffé à une température se situant entre 98 °C et 200 °C⁴. Les différentes huiles ou capsules utilisées pour l'administration par voie orale ont généralement été « activées ».

Tableau 5. Types de produits de cannabis et voie d'administration

Types de produits	Voie d'administration
Fleurs séchées	Inhalation (fumé) ou vaporisation
Cannabis moulu	Orale
Huile	Orale, sublinguale, topique, vaporisation

CANNABIS EN INHALATION

L'utilisation de cannabis par voie pulmonaire n'est pas la méthode d'administration qui devrait être préconisée par les professionnels de la santé, en raison des risques qui y sont associés. Lorsque le cannabis est fumé, la matière végétale est brûlée, et la température atteinte est très élevée (de 600 °C à 900 °C)²⁴. Ce processus libère de nombreux autres sous-produits toxiques, entre autres du monoxyde de carbone, des hydrocarbures aromatiques polycycliques et du goudron.

La vaporisation constitue un processus à plus basse température, généralement comprise entre 160 °C et 230 °C²⁴. La libération des cannabinoïdes se fait sous forme de vapeur. La vaporisation semble associée à la formation d'une plus petite quantité de sous-produits toxiques ainsi qu'à une extraction plus efficace du THC et du CBD de la matière végétale du cannabis⁴. Il est à noter que les seuls dispositifs actuellement approuvés par Santé Canada pour la vaporisation de cannabis à des fins thérapeutiques sont les systèmes Volcano Medic et Volcano Medic 2 ainsi que les systèmes Mighty Medic et Mighty+ Medic.

Santé Canada a homologué au printemps 2021 l'inhalateur Syqe^{MD}. Cet appareil portatif comportant des cartouches préremplies permet l'administration de faibles doses de cannabis (en microgrammes) à un dosage prévisible et constant pendant l'inhalation. Certains producteurs proposent d'autres types de vaporisateur stylo, tels que le *vape pen*, qui seraient conformes aux exigences de Santé Canada, mais qui ne détiennent pas d'homologation⁴¹⁻⁴³. Tous les autres dispositifs de vapotage ne font donc pas partie des dispositifs approuvés par Santé Canada.

COMPOSITION

Que ce soit sous forme séchée, d'huile ou de capsules, tous les produits de cannabis sont offerts dans différentes concentrations de THC et de CBD. De façon générale, on trouve trois catégories de produits : riche en THC, riche en CBD ou équilibré. Une panoplie de ratios THC : CBD sont offerts actuellement sur le marché, permettant d'individualiser le traitement des patients (*voir tableaux 6, 7 et 8*).

Tableau 6. Concentration de THC et de CBD des produits à base d'huile de cannabis^a

THC (mg/mL)	CBD (mg/mL)
26,3	< 1
24	0
22	3
18	0
15	< 1
10	10
10	15
< 1	20
2	30

Sigles et abréviations : CBD : cannabidiol; THC : delta-9-tétrahydrocannabinol

^aListe non exhaustive des produits offerts au Canada

Tableau 7. Concentration de THC et de CBD des capsules de cannabis^b

THC (mg)	CBD (mg)
10	< 0,7
2,5	< 0,7
3	3
2,5	2 à 4
10	15
< 1	20

Sigles et abréviations : CBD : cannabidiol; THC : delta-9-tétrahydrocannabinol

^bListe non exhaustive des produits offerts au Canada

Tableau 8. Concentration de THC et de CBD du cannabis séché^c

THC (%)	CBD (%)
20 à 23	< 0,7
17 à 20	< 0,7
13 à 16	< 0,7
8 à 11	< 0,7
7 à 10	5,8
6 à 9	8 à 11
4 à 7	7 à 10
< 1	10 à 13
0,3 à 0,9	13 à 16

Sigles et abréviations : CBD : cannabidiol; THC : delta-9-tétrahydrocannabinol

^cListe non exhaustive des produits offerts au Canada

CHOIX D'UN PRODUIT

Le choix définitif d'un produit de cannabis thérapeutique pour un patient dépendra entre autres de l'indication. Pour le soulagement de symptômes chroniques comme la douleur, l'huile ou les capsules par voie orale seront privilégiées étant donné leur plus longue durée d'action. Cependant, le ratio idéal CBD/THC demeure encore inconnu. Le CBD semble avoir des propriétés anxiolytiques et analgésiques, alors que le THC, davantage reconnu pour ses propriétés psychoactives, aurait également des effets antinociceptifs^{4,17}. Chez des patients qui n'ont jamais pris de cannabis, une souche riche en CBD pourrait être utilisée à l'instauration du traitement. Si les objectifs ne sont pas atteints, il serait possible d'ajouter graduellement de petites doses de THC (*voir section « Posologie »*). Ces principes demeurent actuellement très empiriques. Des études sur l'huile de cannabis pourront nous éclairer davantage, ainsi que l'expérience clinique avec cette nouvelle modalité thérapeutique.

REMBOURSEMENT

Actuellement, les produits de cannabis thérapeutique ne sont pas remboursés d'emblée par la plupart des compagnies d'assurance médicaments ni par la RAMQ. Toutefois, certains employeurs ou unions le remboursent (certains régimes d'assurance). L'Armée canadienne offre aussi un programme de remboursement pour les vétérans. Des crédits d'impôt tant au niveau fédéral que provincial sont aussi possibles pour le travailleur. Le coût du traitement peut donc devenir un enjeu important pour le patient, limitant parfois l'accessibilité au traitement. Ce point devrait être discuté avec le patient ou le tiers payeur avant même le début du traitement.

INDICATIONS RECONNUES ET DONNÉES PROBANTES

De façon générale, le cannabis devrait être considéré comme un traitement de dernier recours, lorsque les autres options sont inefficaces ou ne sont pas tolérées.

L'ubiquité du système endocannabinoïde et son rôle présumé dans l'homéostasie de plusieurs processus laisse présager des indications cliniques multiples. D'ailleurs, plusieurs études mentionnent l'utilisation de cannabis dans le traitement de maladies aussi variées que l'hypertension, la polyarthrite rhumatoïde, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, le syndrome cachectique, la douleur, etc.⁴. Toutefois, les indications reconnues pour l'utilisation du cannabis sont plutôt limitées.

Jusqu'à maintenant, peu d'études rigoureuses confirment l'efficacité du cannabis à des fins thérapeutiques, même pour des indications qui semblent plus établies. La méthodologie des études existantes présente souvent plusieurs limites, principalement un faible nombre de patients, une courte durée de suivi (de quelques jours à quelques semaines), une grande variabilité dans les agents actifs utilisés (THC fumé, THC par voie orale, médicaments d'ordonnance à base de cannabinoïde comme le dronabinol, le nabilone, le nabiximols, etc.) et l'absence de comparaison à un agent actif reconnu (par exemple, les opioïdes ou les coanalgsiques pour la douleur). De plus, la plupart des études révèlent une utilisation du cannabis en inhalation (fumé), qui n'est pas la voie d'administration favorisée par les professionnels de la santé, ou encore se basent sur l'utilisation de médicaments d'ordonnance à base de cannabinoïde comme le nabilone ou le nabiximols, rendant la généralisation des résultats plus difficile.

Quelques organismes se sont tout de même positionnés sur l'utilisation du cannabis pour certaines indications⁴⁴⁻⁵⁰. Le tableau 9 résume les principaux éléments soulevés par ces organismes. Les trois principales indications qui ressortent sont le traitement des nausées et des vomissements réfractaires, la douleur chronique et la spasticité liée à la sclérose en plaques. Sans positionner le cannabis dans l'arsenal thérapeutique pour des indications définies, le Collège des médecins du Québec rappelle que le cannabis n'est pas considéré comme un médicament et qu'il y a encore très peu de données probantes montrant son efficacité et son innocuité¹⁵. Selon le Collège des médecins du Québec, l'usage du cannabis séché ou autre à des fins médicales n'est pas un traitement reconnu et il ne comporte pas la garantie d'efficacité et d'innocuité que procure le processus d'approbation des médicaments par Santé Canada¹⁵. Avant d'envisager l'usage du cannabis séché ou autre à des fins médicales, d'autres options devront être considérées, notamment l'utilisation d'autres formes de cannabinoïdes, dont la prescription est autorisée par Santé Canada⁵¹.

Tableau 9. Évaluation du cannabis à des fins thérapeutiques par divers organismes^a

Organismes	Résumé de leur évaluation sur le cannabis
Agence canadienne des médicaments et des technologies de la Santé (ACMTS)⁴⁴	Douleur chronique <ul style="list-style-type: none"> ■ Bienfaits possibles des médicaments à base de cannabis contre la douleur neuropathique, mais à évaluer en fonction des effets indésirables possibles.
National Academies of Sciences, Engineering and Medicine⁴⁵	<ul style="list-style-type: none"> ■ Preuves concluantes ou substantielles de l'efficacité du cannabis ou des cannabinoïdes pour les indications suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • douleur chronique (cannabis) • nausées et vomissements réfractaires induits par la chimiothérapie (cannabinoïdes par voie orale) • spasticité liée à la sclérose en plaques (cannabinoïdes par voie orale).
Collège des médecins de famille du Canada⁴⁶	<ul style="list-style-type: none"> ■ Éviter les cannabinoïdes médicaux dans le traitement de la plupart des problèmes de santé en raison de l'absence de données probantes. ■ Les cannabinoïdes médicaux peuvent être envisagés dans le traitement des symptômes réfractaires suivants, lorsque les autres traitements ont échoué ou ne sont pas tolérés : <ul style="list-style-type: none"> • nausées et vomissements réfractaires induits par la chimiothérapie • douleur chronique • douleur neuropathique† • spasticité liée à la sclérose en plaques • douleur en soins palliatifs. ■ Tenter les médicaments d'ordonnance à base de cannabinoïde (nabilone ou nabiximols) dans un premier temps. ■ Discuter avec le patient des risques et des bienfaits possibles des cannabinoïdes (synthétiques ou non).
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)⁴⁷	Nausées et vomissements réfractaires <ul style="list-style-type: none"> ■ Le nabilone peut être considéré, en ajout à un régime optimisé d'antiémétiques classiques. Douleur chronique <ul style="list-style-type: none"> ■ Le nabilone, le dronabinol, le THC ou l'association de CBD et de THC ne devraient pas être offerts aux patients souffrant de douleur chronique. ■ Un traitement de CBD pourrait être utilisé contre la douleur chronique, mais seulement dans le cadre d'une étude clinique. Spasticité liée à la sclérose en plaques <ul style="list-style-type: none"> ■ Un essai de 4 semaines avec le nabiximols (vaporisateur buccal de THC et de CBD) peut être offert aux patients souffrant de spasticité liée à la sclérose en plaques lorsque les autres traitements pharmacologiques sont inefficaces. À poursuivre au-delà de 4 semaines seulement si le patient obtient au moins 20 % de diminution de ses symptômes de spasticité.
American Academy of Neurology⁴⁸	Sclérose en plaques <ul style="list-style-type: none"> ■ Les extraits de cannabis par voie orale, le THC synthétique ou le vaporisateur buccal de nabiximols peuvent être des options de traitement offert aux patients pour le soulagement de la spasticité ou de la douleur, même si ces traitements ne semblent pas diminuer les mesures objectives de spasticité ni les tremblements.

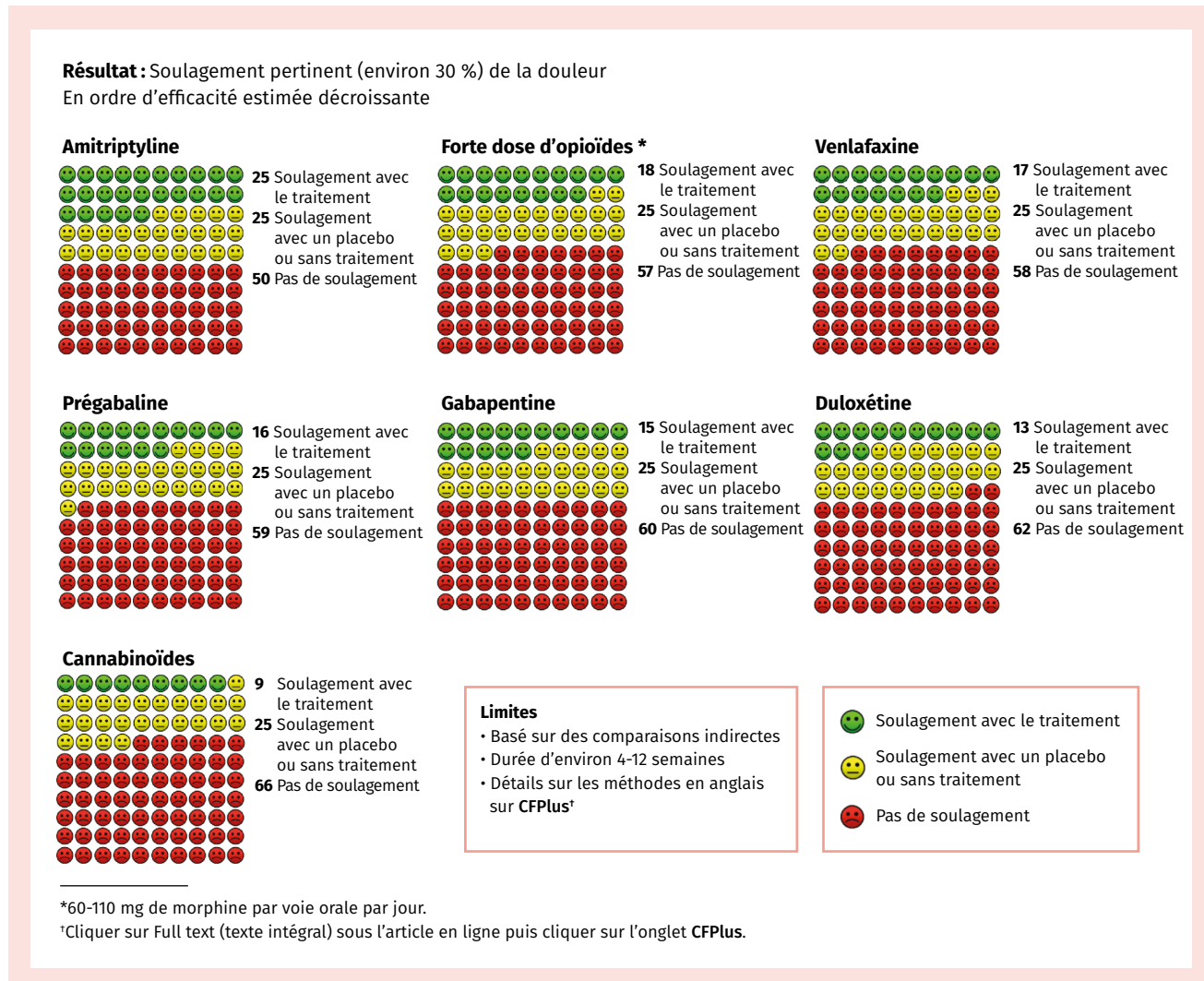
Tableau 9. Évaluation du cannabis à des fins thérapeutiques par divers organismes^a (suite)

Organismes	Résumé de leur évaluation sur le cannabis
American Society of Clinical Oncology ^{49,50}	<p>Douleur chronique chez les survivants du cancer</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Le cannabis médical ne doit pas être utilisé comme traitement de première intention de la douleur chronique chez les survivants du cancer, mais il pourrait l'être comme analgésique d'appoint, ou pour le soulagement de la douleur chronique réfractaire. Les données actuelles ne permettent pas de recommander un produit ou une préparation précise. <p>Antiémétique</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Les cannabinoïdes pourraient être utilisés dans le traitement des nausées et des vomissements réfractaires induits par la chimiothérapie. Toutefois, en raison des limites méthodologiques des études et de l'absence de comparaison aux antiémétiques plus récents, cette conclusion pourrait changer avec la publication de nouvelles études.

Sigles et abréviations : CBD : cannabidiol; THC : delta-9-tétrahydrocannabinol

^aPour le traitement de la douleur neuropathique, les lignes directrices du Collège des médecins de famille du Canada mentionnent une amélioration de plus de 30 % de la douleur chez 39 % des patients prenant des cannabinoïdes comparativement à 30 % des sujets témoins, et concluent à un nombre nécessaire de patients à traiter pour obtenir un résultat bénéfique supplémentaire (NNTB) de 11⁴⁶. Afin de comparer visuellement l'efficacité des cannabinoïdes aux autres traitements de la douleur neuropathique, les auteurs proposent un outil (voir figure 2). Peu importe le traitement choisi, 25 % des patients verront une diminution de leurs symptômes avec le placebo ou sans traitement. Les cannabinoïdes entraîneraient un soulagement d'au moins 30 % de la douleur chez 9 % des patients contre 25 % pour l'amitriptyline et 15 % ou 16 % pour les gabapentinoïdes⁴⁶.

Figure 2. Outil comparant l'efficacité de différents traitements contre la douleur issu des lignes directrices du Collège des médecins de famille du Canada^a



^a Reproduit, avec la permission du Collège des médecins de famille du Canada⁴⁶

Le tableau 10 résume quelques études sélectionnées par les auteurs pour amorcer une réflexion professionnelle sur l'utilisation du cannabis dans un contexte de soins palliatifs⁵²⁻⁶². Certaines études ont été utilisées par les différents organismes qui positionnent le cannabis dans l'arsenal thérapeutique actuel. L'objectif n'étant pas de faire une revue détaillée de la littérature scientifique, le RPE en soins palliatifs vous invite à consulter les articles dans leur intégralité pour plus d'information et à rester à l'affût des publications futures sur le sujet.

Tableau 10. Résumé d'études sur le cannabis thérapeutique^a

Indication	Étude	Paramètres	Résultats
Douleur chronique	<ul style="list-style-type: none"> ■ Méta-analyse de Wang et coll.⁵² 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 5174 patients provenant d'études à répartition aléatoire contrôlées ■ Population : douleur neuropathique (<i>n</i> = 11 études), douleur secondaire à la spasticité (<i>n</i> = 7), douleur nociplastique (<i>n</i> = 5), douleur nociceptive (<i>n</i> = 2), céphalée médicamenteuse (<i>n</i> = 1), douleur mixte (<i>n</i> = 2), douleur cancéreuse (<i>n</i> = 4) ■ Interventions <ul style="list-style-type: none"> • THC-CBD PO ou SL (<i>n</i> = 14 études) • THC PO ou SL (<i>n</i> = 9) • PEA (palmitoylethanolamide) (<i>n</i> = 5) • CBD topique (<i>n</i> = 2) • CBDV PO (<i>n</i> = 1) ■ Comparateurs <ul style="list-style-type: none"> • Placebo (<i>n</i> = 29 études) • Célécoxib • Dihydrocodéine • Ibuprofène • Palmier nain 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Faible augmentation de la proportion de patients ayant une diminution de leur douleur d'au moins 1 cm sur l'ÉVA; différence de risque de 10 % (IC à 95 % : 5 %–15 %) ■ Faible augmentation de la proportion de patients ayant une diminution de leur douleur d'au moins 30 %; différence de risque de 7 % (IC à 95 % : 2 %–12 %) ■ Faible augmentation de la proportion de patients ayant une amélioration de leur sommeil d'au moins 1 cm sur l'ÉVA; différence de risque de 6 % (IC 95 % : 2 %–9 %)

Tableau 10. Résumé d'études sur le cannabis thérapeutique^a (suite)

Indication	Étude	Paramètres	Résultats
Douleur chronique neuropathique	<ul style="list-style-type: none"> Étude à répartition aléatoire à double insu, contrôlée par placebo avec 4 périodes de chassé-croisé de Ware et coll.⁵³ 	<ul style="list-style-type: none"> 23 patients Douleur neuropathique depuis 3 mois ou plus, après un trauma ou une chirurgie avec allodynie ou hyperalgie avec une douleur de 4/10 ou plus sur l'ÉVA Intervention <ul style="list-style-type: none"> 25 mg de THC en inhalation : 1 inhalation, 3 fois par jour pendant 5 jours Concentrations de THC à l'étude : 0 %, 2,5 %, 6 % et 9,4 % 	<ul style="list-style-type: none"> Teneur de 2,5 % en THC : absence de bienfaits significatifs Teneur de 9,4 % en THC (contre 0 %) : meilleur soulagement de la douleur (diminution moyenne de 0,7 sur ÉVA) et amélioration des mesures sur la qualité du sommeil et sur la diminution de l'anxiété
	<ul style="list-style-type: none"> Revue systématique d'études à répartition aléatoire contrôlées de Mücke M et coll.⁵⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> 1750 patients (<i>n</i> = 16 études) Interventions <ul style="list-style-type: none"> Nabiximols : 4 à 48 vaporisations par jour (<i>n</i> = 10 études) Nabilone : 0,25 mg/j à 5 mg/j (<i>n</i> = 2 études) Dronabinol : 2,5 mg/j à 15 mg/j (<i>n</i> = 2 études) THC en inhalation : 2,5 % à 9,4 % (<i>n</i> = 2 études) 	<ul style="list-style-type: none"> Diminution de la douleur de 50 % et plus : 21 % du groupe d'intervention contre 17 % du groupe témoin (NNTB = 20) Diminution de la douleur de 30 % et plus : 39 % du groupe d'intervention contre 33 % du groupe témoin (NNTB = 11) Patient ayant quitté l'étude en raison d'EI : 10 % du groupe d'intervention contre 5 % du groupe témoin (NNTB = 25) Patient présentant des EI sur le système nerveux : 61 % du groupe d'intervention contre 29 % du groupe témoin Conclusion : manque de données de bonne qualité qui montrent l'efficacité des traitements à base de cannabis

Tableau 10. Résumé d'études sur le cannabis thérapeutique^a (suite)

Indication	Étude	Paramètres	Résultats
Douleur chronique non cancéreuse	■ Revue systématique de Deshpande et coll. ⁵⁵	<ul style="list-style-type: none"> ■ 6 études à répartition aléatoire contrôlées ■ 226 patients ■ Objectifs : évaluer l'efficacité et l'innocuité du cannabis ■ THC en inhalation ou en vaporisation <ul style="list-style-type: none"> • Concentrations variables de THC : 0 % à 8 % 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Études de courte durée (jusqu'à 8 semaines, mais étude en chassé-croisé avec utilisation de cannabis pendant au plus 5 jours consécutifs) ■ Interventions très hétérogènes, donc méta-analyses projetées non terminées. ■ Chaque étude mentionne une amélioration statistiquement significative du soulagement de la douleur ■ Pas d'EI graves. EI neurocognitifs davantage présents avec des concentrations plus élevées de THC
	■ Revue systématique et méta-analyse 2018 ⁵⁶	<ul style="list-style-type: none"> ■ 9958 patients recevant des cannabinoïdes en vaporisation, en inhalation, par voie oromucuseuse ou orale : <ul style="list-style-type: none"> • 4271 patients provenant d'études à répartition aléatoire et contrôlées • 5687 patients provenant d'études observationnelles ■ Interventions : <ul style="list-style-type: none"> • Nabilone • Nabiximols • Dronabinol • Cannabis sativa • THC seul • THC-CBD • Extrait de CBD ■ Objectifs : évaluer la réduction de l'intensité de la douleur de 30 % ou de 50 %, le fonctionnement physique et émotionnel, l'impression globale de changement et les EI. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Diminution de 30 % de la douleur : évaluée dans 13 études à répartition aléatoire, différence statistiquement significative en faveur des cannabinoïdes par rapport au placebo (29 % contre 25,9 %; RC = 1,46 (1,16–1,84); NNTB = 24 ■ Diminution de 50 % de la douleur : tendance en faveur des cannabinoïdes, mais non significative (18,2 % contre 14,4 %; RC = 1,43 (0,97–2,11)) ■ Impression globale de changement ressentie par les patients : patients perçoivent une diminution d'importante à très importante de leurs symptômes plus fréquemment avec les cannabinoïdes que le placebo (18,9 % contre 11,8 %); RC = 1,62 (1,34–1,96); NNTB = 38 ■ EI : toutes causes confondues (81,2 % contre 66,2 %); RC = 2,33 (1,88–2,89); NNTH = 6 ■ Retrait de l'étude en raison d'EI (15,8 % contre 4,6 %); RC = 3,47 (2,64–4,56); NNTH = 40 ■ NNTB plus élevé que des études avec d'autres coanalgésiques (comme la prégabaline, les antidépresseurs tricycliques ou les opioïdes) ■ NNTH comparables aux résultats d'études avec les opioïdes
	■ Étude observationnelle (audit) de Gulbransen et coll. ⁵⁷	<ul style="list-style-type: none"> ■ 400 patients recevant des doses de CBD de 40 mg/j à 300 mg/j pendant 3 semaines (CBD en huile PO) ■ Objectif : évaluer les changements dans les mesures de qualité de vie ainsi que la tolérance au traitement et déterminer si la dose de CBD influence l'efficacité ou la tolérance 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Augmentation de 13,6 points sur l'échelle de qualité de vie ($p < 0,001$) et amélioration des scores de douleur et d'anxiété ($p < 0,05$) ■ Aucun EI majeur dans l'étude ■ EI bénéfiques sur le sommeil et l'appétit signalés par les patients ■ Pas d'association entre la dose de CBD et les bienfaits mentionnés par les patients

Tableau 10. Résumé d'études sur le cannabis thérapeutique^a (suite)

Indication	Étude	Paramètres	Résultats
Douleur cancéreuse	<ul style="list-style-type: none"> Étude observationnelle de Schleider et coll.⁵⁸ 	<ul style="list-style-type: none"> 3619 patients cancéreux israéliens commençant un traitement de cannabis Intervention : cannabis frais ou sous forme d'huile, majoritairement à forte teneur en THC (72,1 % des patients consommaient plus d'une sorte) 	<ul style="list-style-type: none"> Traitement de cannabis débuté pour soulager les principaux symptômes suivants : troubles du sommeil (78,4 %), douleur (77,7 %), faiblesse (72,7 %), nausées (64,6 %) et manque d'appétit (48,9 %) À 6 mois : 902 patients sont décédés et 682 ont arrêté le traitement. Des patients restants, 1211 ont répondu au questionnaire, et 95,9 % de ceux-ci notaient une amélioration de leurs symptômes contre 3,7 % qui ne notaient pas de changement et contre 0,3 % qui notaient plutôt une détérioration de leur état. Une diminution plus importante des symptômes suivants : nausées et vomissements, troubles du sommeil, nervosité, anxiété et dépression, prurit et céphalées Après 6 mois chez 362 patients (30,1 %), les EI les plus fréquents étaient les suivants : étourdissements (8 %), xérostomie (7,3 %), augmentation de l'appétit (3,6 %), difficulté à dormir (3,3 %) et effets psychoactifs (2,8 %)
	<ul style="list-style-type: none"> Méta-analyse de Häuser W. et coll.⁵⁹ 	<ul style="list-style-type: none"> 1534 patients recevant le nabiximols (Sativex^{MD}) ou le placebo 	<ul style="list-style-type: none"> Absence d'efficacité pour la douleur, le sommeil ou la consommation d'opioïdes
Nausées et vomissements	<ul style="list-style-type: none"> Revue systématique d'études à répartition aléatoire contrôlées de Smith LA et coll.⁶⁰ 	<ul style="list-style-type: none"> 23 études chez des patients cancéreux recevant de la chimiothérapie Interventions <ul style="list-style-type: none"> Nabilone : 3 mg/j à 8 mg/j (<i>n</i> = 12 études) Dronabinol : 10 mg/m² à 15 mg/m² ou 45 mg (<i>n</i> = 11 études) Comparateur <ul style="list-style-type: none"> Placebo (<i>n</i> = 9 études et 819 patients) Prochlorpérazine 20 mg/j à 60 mg/j (<i>n</i> = 11 études et 1221 patients) Métoclopramide 8mg/kg/j (<i>n</i> = 2 études et 52 patients) Dompéridone 60 mg/j (<i>n</i> = 1 étude et 38 patients) Chlorpromazine 12,5 mg IM (<i>n</i> = 1 étude et 20 patients) 	<ul style="list-style-type: none"> Absence de vomissements (RR = 5,7) ou de nausées et vomissements (RR = 2,9) induits par la chimiothérapie chez les patients du groupe intervention par rapport aux patients témoin sous placebo Soulagement comparable à la prochlorpérazine EI plus fréquents (effets psychoactifs, étourdissements, sédation, dysphorie) et taux d'abandon plus fréquent dans le groupe cannabinoïde par rapport au groupe prochlorpérazine Conclusion : Les traitements à base de cannabis peuvent être utiles en présence de nausées et de vomissements réfractaires induit par la chimiothérapie

Tableau 10. Résumé d'études sur le cannabis thérapeutique^a (suite)

Indication	Étude	Paramètres	Résultats
Spasticité	■ Étude à répartition aléatoire à double insu, contrôlée par placebo de Collin et coll. ⁶¹	<ul style="list-style-type: none"> ■ 189 patients atteints de sclérose en plaques avec spasticité ■ Intervention : nabiximols (jusqu'à 48 vaporisations par jour) 	■ Diminution de la spasticité de 30 % et plus après 6 semaines : 40 % du groupe d'intervention contre 21,9 % du groupe témoin.
	■ Étude à répartition aléatoire à double insu, contrôlée par placebo de Zajicek et coll. ⁶²	<ul style="list-style-type: none"> ■ 279 patients atteints de sclérose en plaques avec spasticité ■ Intervention : capsule de THC (5 mg à 25 mg par jour) 	■ Soulagement de la spasticité après 12 semaines : 29,5 % du groupe d'intervention contre 15,7 % du groupe témoin.

Sigles et abréviations : CBD : cannabidiol; CBDV : cannabidivarine orale; EI : effets indésirables; EVA : échelle visuelle analogique; IC à 95 % : intervalle de confiance à 95 %; NNTB : nombre nécessaire de sujets à traiter pour obtenir un résultat bénéfique supplémentaire; NNTH : nombre nécessaire de sujets à traiter pour obtenir un résultat nocif supplémentaire; PEA : palmitoylethanolamide; PO : voie orale; RC : rapport de cotes; RR : risque relatif; THC : delta-9-tétrahydrocannabinol; SL : voie sublinguale; TID : trois fois par jour

^aIl est à noter que le CBD peut également être utilisé dans le traitement de l'épilepsie réfractaire, par exemple chez les patients atteints du syndrome de Dravet ou du syndrome de Lennox-Gastaut. L'Epidiolex^{MD}, une préparation purifiée de CBD à près de 100 %, est d'ailleurs un médicament commercialisé aux États-Unis pour cette indication bien précise. Le traitement de l'épilepsie ne fera pas l'objet de discussion dans le présent document, qui se veut un outil de référence sur le soulagement de symptômes fréquents en soins palliatifs chez une clientèle adulte.

POSOLOGIE

Nous possédons actuellement très peu de données robustes concernant les doses efficaces sur le plan clinique. Le traitement doit être individualisé selon l'efficacité et la tolérance de chaque patient. L'expérience clinique permettra davantage de se faire une idée des doses efficaces. En tant que professionnels de la santé, il est de notre devoir de prôner de saines habitudes de vie. Le cannabis en inhalation (fumé ou vaporisé) ne devrait donc pas être la méthode d'administration à privilégier en raison des risques possibles pour la santé pulmonaire. L'administration par voie orale devrait être envisagée autant que possible.

DOSES DE DÉPART ET MODALITÉS D'AJUSTEMENT

Il n'existe pas de consensus quant aux doses de départ et à l'ajustement d'un traitement de cannabis par voie orale. En fait, selon les différents guides d'experts existants, plusieurs schémas d'ajustement sont possibles. Pour les patients n'ayant jamais pris de cannabis, l'Association des pharmaciens du Canada propose des doses très conservatrices de cannabis, à base de CBD seulement⁶³. Lorsque la dose efficace pour un patient a été établie, elle pourrait être répétée deux ou trois fois par jour vu la durée d'action de la voie orale^{4,63}. Pour le soulagement de la douleur chronique, certains groupes d'experts proposent différents schémas d'ajustement^{64,65}. Les doses présentées dans le tableau 11 proviennent d'un consensus d'experts regroupant des médecins de neuf pays ayant soit une expérience clinique dans la prescription de cannabis thérapeutique, soit des activités de recherche sur les traitements à base de cannabis. Selon les caractéristiques des patients, trois schémas d'ajustement sont recommandés : un protocole standard, un protocole prudent et un protocole rapide. Selon l'urgence de la situation clinique ou encore les caractéristiques du patient, les experts recommandent des doses de départ et des augmentations plus ou moins rapides⁶⁵.

Chez la personne âgée, il est préférable de commencer un traitement à base de CBD seulement et d'ajuster la dose plus lentement, soit tous les trois à cinq jours. L'ajout de THC devrait se faire avec prudence, en soupesant bien les risques et les bienfaits pour chaque patient. Si l'ajout de THC est nécessaire, il est préférable de commencer par des doses plus faibles et d'augmenter de façon plus graduelle^{66,67}.

Tableau 11. Modalités d'ajustement posologique possibles pour le cannabis thérapeutique

		Cannabinoïde	Posologie
Consensus d'experts ⁶⁵	Protocole standard		
	CBD	■ Dose de départ : 5 mg PO BID ■ Augmenter de 10 mg/jour PO tous les 2 ou 3 jours	
	THC	■ Considérer l'ajout de THC si le CBD \geq 40 mg/j PO et si les objectifs ne sont pas atteints ■ Dose de départ : 2,5 mg PO DIE ■ Augmenter de 2,5 mg PO tous les 2 à 7 jours jusqu'à l'atteinte des objectifs (max. : 40 mg/j)	
	Protocole prudent		
	CBD	■ Dose de départ : 5 mg PO DIE à BID ■ Augmenter de 5 mg/j à 10 mg/j PO tous les 2 ou 3 jours	
	THC	■ Considérer l'ajout de THC si le CBD \geq 40 mg/j PO et si les objectifs ne sont pas atteints ■ Dose de départ : 1 mg PO DIE ■ Augmenter de 1 mg PO tous les 7 jours jusqu'à l'atteinte des objectifs (max : 40 mg/j)	
Protocole rapide			
	CBD+THC	■ Dose de départ : 2,5 mg à 5 mg (de chaque cannabinoïde) PO DIE à BID ■ Augmenter de 2,5 mg à 5 mg PO tous les 2 ou 3 jours jusqu'à l'atteinte des objectifs (max. : 40 mg/j)	
Personnes âgées ^{66,67}	Cannabinoïde	Posologie	
	CBD	■ Dose de départ : 5 mg PO DIE à BID ■ Augmenter de 5 mg/j PO tous les 2 ou 3 jours ■ Une dose plus faible et une augmentation plus lente peuvent également être considérées	
	THC	■ Considérer l'ajout de THC si les objectifs ne sont pas atteints avec le CBD seul, mais avec prudence ■ Dose de départ : 1 mg à 2,5 mg PO HS ■ Augmenter de 1 mg/j à 2,5 mg/j PO tous les 2 à 7 jours ■ Si le patient a besoin de THC le jour, ajouter 1 mg PO DIE et augmenter de 1 mg à 2,5 mg PO tous les 2 à 7 jours	

Sigles et abréviations : BID : deux fois par jour; CBD : cannabidiol; DIE : une fois par jour; HS : au coucher; PO : par la bouche; THC : delta-9-tétrahydrocannabinol

Un enjeu majeur de l'utilisation des cannabinoïdes en clinique est celui de cibler le siège de la maladie ou des symptômes, tout en épargnant d'autres systèmes, comme la cognition ou les fonctions motrices. Certaines données sur le soulagement de la douleur chronique indiquent qu'une très faible dose de THC, soit moins de 3 mg, procure des bienfaits, tout en limitant les effets indésirables psychoactifs⁴. L'ajustement des doses de THC doit se faire avec prudence, car une dose orale individuelle de 10 mg à 20 mg de THC suffit pour atteindre le seuil des effets psychotropes. Selon certains experts, une dose quotidienne excédant 30 mg de THC augmenterait le risque d'effets indésirables (comme l'euphorie), sans efficacité supplémentaire dans la majorité des cas²⁴.

ÉQUIVALENCE DE DOSES

Pour un patient qui utiliserait déjà du cannabis en inhalation, il n'existe aucun moyen fiable d'estimer la dose orale équivalente de cannabis (*voir section « Pharmacocinétique »*). Le type de produit (riche en CBD, équilibré, riche en THC) devrait être similaire dans le produit de substitution, mais un ajustement prudent de la dose doit être envisagé. Puisque la tolérance du patient au cannabis est mieux établie, l'augmentation des doses peut probablement se faire plus rapidement (*voir les doses de départ recommandées mentionnées dans les protocoles standard et rapide du tableau 11*).

INTERACTIONS

La consommation de cannabis thérapeutique peut entraîner des interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques avec d'autres substances et d'autres médicaments. De façon générale, les interactions cliniquement significatives du cannabis étant encore plus ou moins connues, il est important de demeurer vigilant lors de l'ajout de cannabis au profil pharmacologique d'un patient ou de son retrait. Cet outil fait ressortir les interactions jugées les plus pertinentes pour les patients en soins palliatifs et souffrant de douleur chronique. Toutefois, la liste n'est pas exhaustive et devrait être utilisée en complément avec d'autres sources fiables d'information.

On peut s'attendre à ce que les interactions médicamenteuses avec le cannabis et les cannabinoïdes varient considérablement en ce qui a trait à la signification clinique, compte tenu de la grande variabilité des produits, des puissances, des rapports de THC et de CBD, des doses, des voies d'administration, des populations utilisant des cannabinoïdes et possiblement d'autres facteurs⁴.

INTERACTIONS PHARMACODYNAMIQUES

Les principales interactions pharmacodynamiques sont la tachycardie additive et l'hypotension, entre autres avec les agents anticholinergiques comme les antidépresseurs tricycliques, les antihistaminiques, les antimuscariniques urinaires et certains antipsychotiques. Les stimulants, tels que la nicotine, les amphétamines et certaines autres substances (cocaïne, ecstasy, MDMA), peuvent également entraîner une tachycardie additive. Des effets additifs avec les dépresseurs du système nerveux central (alcool, barbituriques, benzodiazépines ou opioïdes, par exemple) sont à surveiller étroitement¹⁸.

Les cannabinoïdes et les opioïdes semblent partager plusieurs similitudes du point de vue de leurs mécanismes d'action et de leurs interactions avec les récepteurs des systèmes de transduction du signal nociceptif. En effet, les récepteurs mu et les récepteurs CB₁ sont voisins dans la corne dorsale de la moelle épinière, à l'endroit du premier contact synaptique pour les neurones nociceptifs périphériques afférents. Les récepteurs CB₂ stimulent aussi indirectement les récepteurs opioïdes. Une action synergique semble donc possible entre ces molécules. Une méta-analyse de Nielsen et coll., en Australie, a montré une réduction des doses de morphine nécessaires lors d'une coadministration de THC (doses d'opioïde 3,6 fois plus faibles avec la morphine dans les études précliniques et diminution des doses observée dans une série de trois cas)⁶⁸. Des études de plus grande envergure sont nécessaires pour clarifier cet effet d'épargne des opioïdes avec le cannabis, qui ne semble pas lié à une interaction pharmacocinétique^{68,69}. Il est donc important de réévaluer la dose d'opioïde lorsqu'un traitement de cannabis est commencé.

Il faut demeurer prudent chez les patients atteints de cancer en traitement actif qui souhaiteraient commencer un traitement de cannabis, car ce dernier pourrait diminuer l'efficacité de certaines molécules utilisées en immunothérapie, par exemple. Une étude a montré une diminution de plus de 50 % du taux de réponse au nivolumab (de 38 % à 16 %) chez des patients qui prenaient également du cannabis⁷⁰.

INTERACTIONS PHARMACOCINÉTIQUES

Bien que le cannabis soit fortement métabolisé par le foie, les interactions pharmacocinétiques cliniquement significatives du cannabis ne sont pas encore clairement définies. Les trois isoenzymes principalement impliquées dans le métabolisme du cannabis sont CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 (voir tableau 12)^{4,71,72}.

Tableau 12. Principales isoenzymes impliquées dans le métabolisme du cannabis^{4,71,72}

Cannabinoïde	Isoenzymes
THC [†]	Substrat des CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4
	Inhibiteur des CYP1A2, CYP3A4 [‡] , CYP2C9 [‡] et CYP2C19 [‡]
CBD	Substrat des CYP2C19 et CYP3A4
	Inhibiteur des CYP1A2, CYP2C9 [‡] , CYP2D6 [‡] , CYP2C19 [‡] et CYP3A4 [‡]
Fumée de cannabis	Inducteur du CYP1A2

Sigles et abréviations : CBD : cannabidiol; CYP : isoenzymes; THC : delta-9-tétrahydrocannabinol

[†]THC et son métabolite actif (11-hydroxy-THC)

[‡]Selon les expériences *in vitro*

CYP3A4

L'administration de rifampicine (inducteur puissant des isoenzymes CYP3A4 et CYP2C19) et de kétoconazole (inhibiteur puissant de l'isoenzyme CYP3A4) a entraîné des changements importants des concentrations de THC, de 11-hydroxy-THC et de CBD, mettant en évidence un rôle important du CYP3A4 dans leur métabolisme^{71,72}. L'utilisation d'inducteurs ou d'inhibiteurs du CYP3A4 pourrait modifier l'effet du cannabis thérapeutique chez les patients. Il faut donc demeurer vigilant.

Une interaction est aussi possible entre le CBD et le THC, mais l'effet clinique de cette interaction demeure incertain. En fait, en inhibant le CYP3A4, le CBD inhiberait aussi la formation des métabolites du THC (soit le 11-hydroxy-THC)⁴. D'autres études signalent une augmentation possible des concentrations de tacrolimus lors d'administration de fortes doses de CBD⁷³⁻⁷⁵.

CYP1A2

Le THC et le CBD inhibent le CYP1A2. Les hydrocarbures aromatiques polycycliques qui se retrouvent dans la fumée de cannabis induisent, à l'inverse, le CYP1A2 par le même mécanisme que la fumée du tabac⁷¹. Cette induction serait présente lorsque les patients consomment deux joints ou plus par semaine⁷⁶. Chez un patient qui combine l'utilisation de tabac et de cannabis en inhalation, l'induction du CYP1A2 semble encore plus grande que lors de l'utilisation isolée de ces produits⁷¹.

Les interactions cliniquement significatives qui découlent de l'inhibition et/ou de l'induction du CYP1A2 sont difficilement prévisibles. Bien que des concentrations plus fortes que celles qui sont généralement employées en clinique semblent nécessaires pour provoquer l'inhibition de ces cytochromes, une surveillance plus attentive de l'effet des médicaments métabolisés par ces isoenzymes est recommandée⁴.

CYP2C19 ET CYP2C9

Une étude sur l'Epidiolex^{MD} (solution orale de CBD) a mis en évidence une interaction importante avec le clobazam, ce qui semble indiquer la présence d'une inhibition importante du CYP2C19 par le CBD⁷¹. Les concentrations du métabolite actif du clobazam (N-desméthylclobazam), qui est éliminé par le CYP2C19, étaient environ trois fois plus importantes sans effet sur les taux sanguins de clobazam (métabolisé par le CYP3A4)⁷⁷. L'inhibition du CYP2C19 semble donc bien réelle aux doses utilisées dans cette étude (de 5 à 25 mg/kg/j)⁷¹.

Certains cliniciens appellent à la prudence lors de l'utilisation concomitante de CBD et de clopidogrel, car les effets de cette interaction demeurent méconnus. Une interaction médicamenteuse semble aussi présente entre le cannabis et la warfarine, entraînant une hausse du rapport international normalisé (RIN). En effet, des cas d'augmentation du RIN ont été signalés à Santé Canada. Deux hypothèses ont été émises quant au mécanisme de cette interaction, soit l'inhibition du CYP2C9 par le THC et le CBD ou encore le déplacement de la warfarine de ses sites de fixation aux protéines plasmatiques⁷⁸.

Bien qu'il soit utilisé pour soulager certains effets indésirables du traitement contre le cancer comme les nausées, le cannabis pourrait également interagir avec certains antinéoplasiques et augmenter les effets indésirables de la chimiothérapie. Par exemple, des données montrent une diminution de l'excrétion de paclitaxel en raison d'un métabolite du CBD (7-COOH-CBD). Lorsqu'un patient reçoit un traitement actif de chimiothérapie, certains auteurs recommandent ainsi de ne pas utiliser le cannabis en raison des risques d'interactions⁷⁰. Certaines interactions peuvent également être présentes en raison d'effets sur les protéines de transport (*breast cancer resistance protein* ou BCRP et *bile salt export pump* ou BSEP) ou sur le métabolisme secondaire par les enzymes glucuronyltransférases (uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransférase)⁷².

CONTRE-INDICATIONS ET PRÉCAUTIONS

Dans un contexte de soins palliatifs, le jugement professionnel est requis pour statuer sur l'applicabilité ou non des contre-indications et des précautions. Le cannabis est contre-indiqué chez les patients présentant des antécédents d'hypersensibilité au THC, au CBD ou à tout autre cannabinoïde (y compris le nabilone ou le nabiximols)¹⁸. Le pharmacien doit également vérifier que le patient n'est pas allergique ni intolérant aux huiles utilisées dans la fabrication des produits, notamment dans les préparations pour administration par voie orale.

DÉPENDANCE

Il faut éviter le cannabis chez les personnes souffrant ou ayant des antécédents de trouble d'utilisation du cannabis ou d'autres substances¹⁸.

SANTÉ MENTALE

L'Association des pharmaciens du Canada mentionne que les patients « ayant des antécédents personnels ou familiaux de psychose ou de schizophrénie devraient s'abstenir de consommer du cannabis, en particulier si la souche contient une forte teneur en THC ». Les patients atteints d'un trouble de l'humeur, tel que la dépression ou le trouble bipolaire, devraient faire preuve d'une grande prudence quand ils consomment du cannabis¹⁸.

CONDUITE D'UN VÉHICULE

Les patients devraient attendre au moins quatre heures après l'inhalation et six heures après l'ingestion de cannabis avant de conduire. En présence d'euphorie, le temps d'attente devrait être d'au moins huit heures¹⁸. Santé Canada mentionne que les facultés peuvent être affaiblies durant plus de 24 heures après la consommation⁴. Certaines études ont indiqué une tolérance aux effets du THC, notamment sur l'attention. Cependant, les taux circulants de THC chez les consommateurs de longue date sont associés à des troubles psychomoteurs qui pourraient nuire à leur capacité de conduire une automobile^{4,79}.

Le *Code de la route* a été modifié afin de permettre la consommation de cannabis à des fins médicales aux passagers dans les véhicules, à l'exception de la forme en inhalation⁸⁰. Cette modification ne permet en aucun cas aux personnes concernées de conduire un véhicule routier avec les facultés affaiblies. Selon le *Code criminel*, conduire un moyen de transport (véhicule à moteur, bateau, aéronef ou matériel ferroviaire) avec les facultés affaiblies à un quelconque degré par l'effet d'une drogue constitue une infraction⁸¹, tout comme quand des taux sanguins de THC de 2 ng/ml et plus sont détectés chez une personne dans les deux heures suivant le moment où elle a cessé de conduire, sous réserve de certaines exceptions^{81,82}.

CARCINOGENÈSE ET MUTAGENÈSE

La fumée de cannabis contient les mêmes produits cancérigènes et mutagènes que celle du tabac. La vaporisation produirait une plus faible quantité de produits toxiques par rapport à l'inhalation de fumée, car le processus nécessite une température plus faible. Le peu de données épidémiologiques existantes ne permet pas d'affirmer que la consommation de cannabis augmente le risque de cancer, à l'exception du cancer des testicules⁴.

SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE

Chez la personne en bonne santé, la consommation de cannabis représente un facteur de risque peu important d'événements cardiovasculaires⁸³. Chez des patients présentant une athérosclérose coronarienne, le cannabis en inhalation (THC) a diminué de 48 % le temps d'exercice nécessaire à l'induction de la douleur thoracique⁸⁴. L'Association des pharmaciens du Canada recommande aux patients souffrant d'angine de poitrine, d'arythmie, d'angiopathie périphérique, d'antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral d'éviter le cannabis^{18,85,86}.

Les formes orales de CBD n'ont pas été associées à des complications cardiovasculaires⁸⁷.

SYSTÈME RESPIRATOIRE

Les patients atteints d'asthme ou de maladie pulmonaire obstructive chronique devraient éviter de fumer du cannabis¹⁸.

CANNABIS ET PERSONNES ÂGÉES

Selon les données récentes de l'Enquête nationale sur le cannabis, la consommation des produits de cannabis chez les personnes âgées (65 ans et plus) est en hausse. Près de 370 000 personnes âgées au Canada disaient avoir consommé du cannabis au cours des trois derniers mois⁸⁸. Une augmentation marquée par rapport aux 40 000 de 2012.

Les personnes âgées peuvent bénéficier du cannabis pour le traitement de divers symptômes, tels que la douleur chronique, la spasticité, les nausées, la polyarthrite rhumatoïde, les tremblements, le trouble du sommeil. La douleur chronique est l'une des indications les plus fréquentes. La National Academies of Sciences conclut que le cannabis est efficace dans le traitement de la douleur chronique chez les adultes⁴⁵. Les grandes études qui ont évalué l'effet du cannabis sur la douleur incluaient des personnes âgées, mais en petit nombre. En outre, les chercheurs n'ont pas analysé l'innocuité et l'efficacité du cannabis dans cette population.

CHANGEMENTS PHYSIOLOGIQUES LIÉS AU VIEILLISSEMENT

Les changements physiologiques qui se produisent avec l'âge modifient la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments et des drogues. En effet, toutes les étapes du devenir du médicament dans l'organisme, soit l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, sont influencées par le vieillissement. Ces changements peuvent nécessiter un ajustement posologique afin d'éviter des phénomènes de toxicité.

Avec le vieillissement, on observe des changements de la pharmacocinétique, le volume de distribution dans lequel le médicament va se répartir étant modifié. On note une augmentation de la masse adipeuse au détriment de la masse musculaire et une diminution de la quantité d'eau corporelle totale⁸⁹. Les molécules lipophiles, comme le THC et le CBD, ont ainsi des volumes de distribution plus grands, ce qui entraîne une accumulation dans les tissus adipeux et une augmentation du risque d'effets toxiques.

Le pourcentage de liaison d'un médicament aux protéines plasmatiques constitue un facteur déterminant dans l'intensité de son action pharmacologique. En effet, seule la concentration libre de la molécule se répartit dans les tissus, principalement par diffusion passive. C'est donc la seule forme active pharmacologiquement⁹⁰. Il est fréquent d'observer une diminution de l'albumine sérique chez le patient âgé. Le THC est lié dans une proportion de 90 % à 95 % aux protéines plasmatiques, principalement aux lipoprotéines³². Par conséquent, une hypoalbuminémie pourrait accroître la fraction libre du THC et ainsi augmenter ses concentrations plasmatiques.

Certains médicaments sont métabolisés par le foie en proportion importante. Conséquemment, toutes les modifications physiologiques de la fonction hépatique dues à l'âge sont susceptibles d'entraîner des répercussions sur le métabolisme. En fonction de l'âge, on observe une diminution de la masse hépatique et du débit sanguin hépatique. Globalement, le métabolisme hépatique diminue d'environ 30 % après 70 ans⁹¹. Le métabolisme du THC et du CBD se fait principalement par voie hépatique⁹², surtout lors du premier passage hépatique. La diminution de ce premier passage hépatique pourrait donc augmenter le risque de toxicité chez la personne âgée.

Le débit sanguin rénal diminue avec l'âge d'environ 1 % par année à partir de 50 ans⁹³. Environ 30 % des métabolites inactifs du THC sont éliminés par la voie rénale et le reste, dans les fèces³². Toutefois, comme ce sont les métabolites inactifs du THC qui sont éliminés par voie rénale, les répercussions d'une baisse de la fonction rénale ne sont pas cliniquement significatives.

D'un point de vue pharmacodynamique, le vieillissement peut altérer l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique. Il en résulte une augmentation de la pénétration des médicaments dans le système nerveux central. Les effets psychoactifs du THC résultent de sa liaison aux récepteurs centraux. Les personnes âgées pourraient donc présenter davantage d'effets indésirables liés à la consommation de cannabis⁹⁴.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE

Selon Bellemare et coll. : « Les interactions pharmacodynamiques doivent également être prises en considération. La consommation concomitante de cannabis et de dépresseurs du système nerveux central (par exemple les antidépresseurs, les anxiolytiques, les anticholinergiques, les antihistaminiques, les benzodiazépines, les relaxants musculaires et les opioïdes) peut accroître le risque de dépression du système nerveux central (sommolence, sédation), de dépression du centre respiratoire ou d'atteinte des fonctions cognitives (la mémoire, l'attention, les fonctions psychomotrices). »⁹⁵. Comme les personnes âgées sont souvent des consommateurs de médicaments qui agissent sur le système nerveux central, ils sont donc plus susceptibles de présenter des effets indésirables lors de prise concomitante avec le cannabis. Bellemare et coll. ajoutent : « Les agents anticholinergiques, la cocaïne ainsi que les sympathomimétiques, entrent en interaction synergique avec le cannabis pour produire des effets cardiovasculaires (augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque). Ces risques seraient probablement plus importants chez les personnes âgées présentant déjà des problèmes cardiaques et une atteinte cognitive. »⁹⁵. Les interactions avec les cytochromes doivent être prises en considération lors de consommation de CBD et de THC. C'est particulièrement important chez les personnes âgées chez qui la polypharmacie est souvent présente (voir section « Interactions »).

INDICATIONS ET EFFETS INDÉSIRABLES SPÉCIFIQUES

On trouve peu de documentation scientifique concernant le cannabis thérapeutique et la personne âgée. Une étude observationnelle comprenant 2736 patients de 65 ans et plus a permis de conclure que 18 % des patients ont cessé ou ont réduit leur consommation d'opioïdes avec la prise de cannabis pendant six mois. L'indication de l'ajout du cannabis était principalement pour des douleurs liées au cancer (36,6 %) et des douleurs non spécifiques (30 %). Les effets indésirables les plus fréquents étaient les vertiges (9,7 %) et la bouche sèche (7,1%). Néanmoins, d'autres études seront nécessaires pour appuyer l'efficacité et l'innocuité du cannabis à long terme dans le soulagement de la douleur chronique chez la personne âgée⁶⁷.

Une étude regroupant 204 patients âgés en moyenne de 81 ans a signalé les effets indésirables suivants liés à la consommation de cannabis : somnolence (13 %), troubles de l'équilibre (7 %) et troubles digestifs (7 %)⁹⁶. Une surveillance étroite des effets indésirables lors de l'instauration d'un traitement de cannabis est recommandée, surtout chez les personnes âgées fragiles, ayant déjà un risque plus élevé de faire des chutes.

POSOLOGIE ADAPTÉE

Lorsque le cannabis est prescrit à la personne âgée à des fins médicales, il est recommandé de commencer par le CBC en raison de ses propriétés antalgiques et anti-inflammatoires. Chez la personne âgée n'ayant jamais pris de cannabis ou ayant une expérience limitée, on recommande un ajustement plus lent, soit tous les trois à cinq jours, et une fréquence d'administration d'une ou deux fois par jour seulement (voir section « Posologie »). Le THC peut être ajouté, mais il est recommandé de l'instaurer à très petites doses et de l'associer au CBD, compte tenu de ses effets indésirables^{66,67}.

PRÉCAUTIONS ET CONTRE-INDICATIONS EN GÉRIATRIE

Il n'y a pas de contre-indications absolues au traitement de cannabis chez les personnes âgées. Il est recommandé de l'éviter chez les patients atteints de maladie cardiovasculaire grave (p. ex. : insuffisance cardiaque ou infarctus du myocarde récent) et chez ceux ayant des antécédents de toxicomanie. La prudence est également nécessaire chez les patients ayant une démarche instable, une altération du système nerveux et une polypharmacie.

Étant donné les changements physiologiques chez la personne âgée et la polypharmacie, il faut être prudent en ce qui concerne la prescription de cannabis thérapeutique. Une analyse pharmacologique doit être effectuée afin de détecter les interactions potentielles. Un suivi de l'efficacité et de l'innocuité est primordial.

EFFETS INDÉSIRABLES

DONNÉES PROBANTES

Dans sa méta-analyse, Allan a regroupé les données de 12 revues systématiques évaluant le profil d'innocuité du cannabis. Il estime le taux d'effets indésirables à 81 % chez les patients recevant du cannabis comparativement à 62 % dans le groupe témoin. Il calcule un nombre nécessaire de patients à traiter pour obtenir un résultat nocif supplémentaire (NNTH) de cinq à huit selon les revues systématiques⁹⁷. Aucune différence significative n'a été mesurée entre le groupe exposé au cannabis et le groupe témoin en ce qui a trait aux effets indésirables graves. Bien que ces données soient très intéressantes, elles nous donnent peu d'information précise. Ces études incluaient des patients à l'état médical très varié, notamment des sujets en bonne santé, des patients atteints de cancer ou de sclérose en plaques, d'autres recevant de la chimiothérapie ou atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les interventions étudiées étaient également très différentes et comprenaient le nabiximols, le nabilone, des cannabinoïdes synthétiques et du cannabis en inhalation et par voie orale à des concentrations différentes de THC et de CBD⁹⁸⁻¹⁰⁰.

L'étude à répartition aléatoire contrôlée de Ware et coll. regroupant 431 patients n'a pas mesuré de différence significative dans l'incidence d'effets indésirables graves entre les patients recevant du cannabis séché (THC à 12,5 %) ou un placebo pendant un an. Les patients du groupe cannabis ont présenté plus d'effets indésirables bénins, notamment de la somnolence, des étourdissements, des céphalées, des nausées et des pharyngites. Chez ces derniers, aucune diminution aux tests neurocognitifs n'a été notée après un an. La majorité des patients dans le groupe intervention consommait du cannabis avant le début de l'étude. On remarque que les patients qui n'avaient jamais pris de cannabis ont quitté le groupe intervention plus souvent que ceux qui en avaient déjà consommé. Ces biais de sélection ont pu entraîner une sous-estimation de la survenue d'effets indésirables. De plus, la puissance de l'étude était de seulement 50 %¹⁰¹.

La méta-analyse de Wang mentionne des déficits cognitifs, des nausées, des vomissements et des étourdissements lorsque le cannabis est pris par voie orale ou sublinguale. Les effets indésirables sont liés à la dose lorsque le produit du cannabis contient du THC ou un analogue. Le CBD par voie topique quant à lui n'est associé à aucun effet indésirable⁵². Dans une étude évaluant l'innocuité de fortes doses de CBD sous forme d'huile à prendre par voie orale par des sujets en bonne santé, les effets indésirables les plus fréquents étaient les nausées, la diarrhée, les céphalées et la somnolence¹⁰².

Les effets indésirables les plus fréquents du nabilone, du nabiximols, du cannabidiol et du cannabis d'origine végétale sont indiqués dans le tableau 13. La présence de certaines de composés pharmacologiquement actifs, tels que les phytocannabinoïdes et les terpènes, peut influencer le profil d'effets indésirables du cannabis. C'est pour cette raison que des extraits de cannabis différents avec des ratios de THC/CBD similaire pourraient produire des réactions différentes^{4,103}.

SYSTÈME RESPIRATOIRE

La consommation régulière de cannabis en inhalation augmente la prévalence de la toux chronique, de la production d'expectorations, de la respiration sifflante, de l'essoufflement et des bronchites aiguës⁴.

Le cannabis est naturellement colonisé par des bactéries, notamment de la famille des *Enterobacteriaceae*, et par des champignons comme *Aspergillus*. L'inhalation de ces bactéries et champignons dans la fumée ou la vapeur de cannabis pourrait provoquer des infections pulmonaires graves. Plusieurs cas d'aspergillose pulmonaire ont été signalés, la majorité chez des patients immunosupprimés. Au Canada, les producteurs doivent faire analyser des échantillons de leur cannabis avant la commercialisation, tant pour une consommation récréative que médicale,

afin de garantir l'absence de bactéries, de moisissures et d'autres contaminants. Certains producteurs irradient leur cannabis à des fins de stérilisation. Chez les patients immunosupprimés qui ne tolèrent pas les autres formes de cannabis, l'achat de plante fraîche irradiée est à préconiser^{4,104,105}.

L'étude de cohorte CARDIA a suivi pendant 20 ans 5115 patients. Il est intéressant de noter que les patients ayant fumé jusqu'à sept « années-joints » (c.-à-d. un joint par jour pendant une année) ne présentaient aucun signe de diminution de leur fonction pulmonaire. Cependant, une consommation importante de cannabis en inhalation (> 30 années-joints) est associée à une diminution du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS)¹⁰⁶.

Une épidémie de maladie pulmonaire associée au vapotage a frappé les États-Unis en 2019. La majorité des vapoteuses contenaient du THC et provenaient de source illégale. La présence d'acétate de vitamine E dans les produits de vapotage pourrait contribuer au développement de maladie pulmonaire grave, mais il n'est pas exclu que d'autres substances puissent être incriminées¹⁰⁷. Au Canada, seulement 20 cas de maladie pulmonaire grave associée au vapotage ont été signalés. La plupart n'étaient pas liés à des produits contenant du THC¹⁰⁸. Les patients qui utilisent des cigarettes électroniques ou des vaporisateurs stylos devraient strictement employer des produits réglementés et être avisés de consulter un professionnel de la santé en présence de symptômes évocateurs de toux ou d'essoufflement et de douleurs thoraciques.

SYSTÈME DIGESTIF

Le syndrome d'hyperémèse aux cannabinoïdes a été décrit pour la première fois en 2014 par Allen et coll¹⁰⁹. On l'observe habituellement chez les consommateurs de longue date qui prennent du cannabis tous les jours et plus rarement de façon hebdomadaire depuis plusieurs années. Les patients se présentent souvent à l'urgence et y reçoivent des diagnostics erronés, comme en témoigne le délai diagnostique moyen de quatre ans^{110,111}. Il s'agit de nausées et de vomissements réfractaires cycliques soulagés par la prise compulsive de douches chaudes.

Le syndrome d'hyperémèse aux cannabinoïdes se divise en trois phases. Le prodrome, qui peut durer plusieurs mois, se caractérise par des nausées matinales et de l'inconfort abdominal. La phase hyperémétique dure en général 24 heures. Le patient a des nausées invalidantes et peut vomir jusqu'à cinq fois par heure. Il éprouve également des douleurs abdominales. Des complications peuvent survenir durant cette phase, notamment une déshydratation, accompagnée d'insuffisance rénale et d'anomalies électrolytiques. Durant la phase de récupération, tous les symptômes disparaissent¹¹¹.

La physiopathologie du syndrome d'hyperémèse aux cannabinoïdes est encore mal comprise. Les traitements antiémétiques courants, tels que le dimenhydrinate, le métoclopramide et l'ondansétron, sont souvent inefficaces. L'halopéridol par voie intraveineuse et les benzodiazépines ont donné des résultats positifs chez quelques patients. La capsaïcine à 0,075 % (Zostrix HP^{MD}) appliquée sur la région périombilicale toutes les quatre heures au besoin s'est révélée efficace en quelques heures chez plusieurs patients^{112,113}. Afin d'éviter la récurrence du syndrome, la cessation du cannabis et la consultation d'un psychologue sont recommandées⁴.

SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Les effets psychoactifs du cannabis comprennent l'euphorie, la distorsion de la perception et la relaxation¹⁸. Le THC est le principal responsable des effets psychotropes. Le CBD, quant à lui, n'a pas d'effet intoxicant^{4,114}. Le CBD semble s'opposer à l'action du THC sur les récepteurs CB₁. Cette interaction entre le CBD et le THC serait liée à la dose.

Deux études récentes sur des sujets en bonne santé prenant des cannabinoïdes synthétiques administrés par vaporisation à l'aide du Volcano^{MD} mentionnent des résultats surprenants et contradictoires. En effet, dans ces études, les petites doses de CBD augmentaient l'intoxication attribuable au THC^{115,116}. Cependant, lorsqu'on compare

l'intervalle thérapeutique du THC synthétique (Marinol^{MD}) à celui de l'association THC-CBD (Sativex^{MD}), on remarque que les patients prenant aussi du CBD tolèrent de plus fortes doses de THC²⁴. De plus, une tolérance aux effets psychoactifs apparaît en quelques jours. Chez les patients n'ayant jamais pris de cannabis, une augmentation graduelle de la dose de THC permet d'éviter plusieurs des effets indésirables²⁴. La sédation, la somnolence, les étourdissements et la confusion sont fréquents et s'additionnent avec ceux des autres dépresseurs du système nerveux central¹¹⁰.

COGNITION ET EFFETS PSYCHOMOTEURS

Le cannabis (THC) diminue les facultés cognitives, notamment la mémoire, l'attention, les fonctions exécutives et la perception visuelle. Il est possible que le CBD protège contre certains de ces effets néfastes^{4,79}. Le cannabis à forte teneur en THC nuit à la fonction psychomotrice selon la dose consommée. Les effets à long terme de l'exposition au cannabis font l'objet de plusieurs débats. Il semble que l'exposition précoce durant l'adolescence et la consommation quotidienne de fortes doses de THC durant plusieurs années augmentent le risque de troubles cognitifs⁴.

EFFETS PSYCHIATRIQUES

Lors de l'inhalation de cannabis à forte teneur en THC, de 20 % à 30 % des utilisateurs vont expérimenter un épisode ressemblant à une crise de panique. Cette crise d'anxiété aiguë est également fréquente lors de la consommation de plus de 5 mg de THC par voie orale¹¹⁷. L'administration concomitante de CBD semble diminuer les effets anxiogènes du THC. De plus, des études précliniques et quelques études cliniques indiquent que le CBD pourrait aider les patients atteints de troubles anxieux à maîtriser leur anxiété^{117,118}.

Une grande étude américaine a examiné l'effet de la consommation de cannabis sur la qualité de vie des patients atteints de troubles anxieux. La consommation hebdomadaire de cannabis est associée à une diminution de la qualité de vie liée à la santé mentale. La consommation moins d'une fois par semaine, quant à elle, ne provoquait pas une hausse importante de problèmes émotionnels et physiques et ne nuisait pas aux activités sociales comparativement à l'absence de consommation¹¹⁹.

La consommation élevée de cannabis et le trouble d'utilisation du cannabis augmentent les risques de dépression. Ils sont également associés à une apparition précoce du trouble bipolaire et à l'augmentation de la durée et de la fréquence des phases maniaques⁴. Le risque d'événement psychotique est plus important avec les produits à forte teneur en THC¹²⁰. Les études semblent indiquer une association modeste entre l'exposition au cannabis et la schizophrénie. Les personnes ayant des antécédents familiaux et des antécédents d'événements psychotiques devraient éviter de consommer du cannabis à forte teneur en THC et des cannabinoïdes psychoactifs⁴.

SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE

Le cannabis en inhalation est associé à une vasodilatation périphérique et à l'hypotension orthostatique, fréquemment symptomatique¹⁸. Le THC en inhalation provoque une augmentation de la fréquence cardiaque au repos de 20 % à 100 % ainsi qu'une augmentation de la pression artérielle en fonction de la dose^{84,121}. Inversement, le THC synthétique par voie orale (dronabinol) est associé à une diminution d'environ 10 mmHg de la pression artérielle systolique et diastolique, mais également à la tachycardie¹²². Conséquemment, le THC entraîne une augmentation de la consommation d'oxygène par le myocarde. Le développement d'une tolérance à ces effets est controversé dans la littérature⁴.

Tableau 13. Effets indésirables† du cannabis et des médicaments d'ordonnance à base de cannabinoïde^{18,20,26,30,77,112}

Systèmes de l'organisme	Nabilone (Cesamet ^{MD})	Nabiximols (Sativex ^{MD})	Cannabidiol (Epidiolex ^{MD})	Cannabis d'origine végétale
Système nerveux central	<ul style="list-style-type: none"> Somnolence (66 %), vertiges (60 %), sensation de planer ou « high » (38,8 %), dépression (14 %), ataxie (12,8 %), sensations anormales (12,4 %), asthénie (7,6 %), céphalées (7,2 %), euphorie (4 %), hallucinations (2 %) 	<ul style="list-style-type: none"> Somnolence (15 %), étourdissements (12 %), confusion (7 %), fatigue (5 %), céphalées (3 %), euphorie (3 %), problème d'attention (3 %), insomnie (3 %), attaque de panique (3 %) 	<ul style="list-style-type: none"> Somnolence (25 %), fatigue (12 %), sédation (6 %), agitation (5 %), agressivité (5 %), insomnie (5 %) 	<ul style="list-style-type: none"> Somnolence (7 %), étourdissements (3 % à 10 %), confusion, sensation de planer ou « high », céphalées, diminution de la réactivité, diminution des inhibitions, altération psychomotrice Pensées anormales, accoutumance, amnésie, anxiété ou nervosité, méfiance, crainte, panique, paranoïa
Système cardiovasculaire	<ul style="list-style-type: none"> Hypotension orthostatique (5,2 %) 	<ul style="list-style-type: none"> Hypotension (5 %) 		<ul style="list-style-type: none"> Tachycardie, hypotension orthostatique
Système digestif	<ul style="list-style-type: none"> Sécheresse buccale (21,6 %), anorexie (7,6 %) 	<ul style="list-style-type: none"> Nausées (12 %), vomissements (8 %), diarrhée (5,5 %), constipation (5 %), douleur buccale (2,1 %), ulcères buccaux (2 %) 	<ul style="list-style-type: none"> Hypersécrétion salivaire (4 %) 	<ul style="list-style-type: none"> Sécheresse buccale et constipation, augmentation de l'appétit
Système visuel	<ul style="list-style-type: none"> Vision brouillée (12,8 %) 			<ul style="list-style-type: none"> Sécheresse oculaire, rougeur oculaire
Système respiratoire		<ul style="list-style-type: none"> Dyspnée (2 %), pharyngite (1,2 %) 	<ul style="list-style-type: none"> Pneumonie (5 %) 	<ul style="list-style-type: none"> Toux
Autres			<ul style="list-style-type: none"> Éruption cutanée (13 %) 	

†Effets indésirables dont l'incidence signalée dépasse 1 %

SUIVI ET SURVEILLANCE

Aucun suivi particulier n'est précisé après l'administration de cannabis thérapeutique à un patient. Toutefois, comme tout coanalgésique, l'administration de cannabis peut potentialiser l'effet clinique des opioïdes. Il est donc primordial d'être à l'affût des signes de surdose d'opioïdes, tels que la somnolence excessive. Un suivi de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque pourrait être pertinent selon les maladies concomitantes du patient, ainsi que la surveillance des effets indésirables neurologiques ou psychiatriques. En raison du potentiel d'abus du cannabis, un suivi des signes ou des symptômes d'abus ou de mésusage est nécessaire.

Le médecin qui commence un traitement de cannabis thérapeutique chez un patient doit, selon les recommandations du Collège des médecins du Québec, prévoir une première visite de suivi préférablement dans les trois mois de la prescription initiale, selon l'état clinique du patient et jusqu'à la stabilisation¹⁵.

SEVRAGE

La notion de sevrage après l'arrêt abrupt de cannabis a fait l'objet d'un débat scientifique en raison de données conflictuelles chez l'humain et en laboratoire sur les animaux. L'arrêt de la prise de longue date de THC n'entraînait pas de symptômes de sevrage de façon systématique. En 2013, l'American Psychiatric Association a toutefois ajouté au DSM-5 des critères diagnostiques pour le sevrage du cannabis, mettant un terme à ce litige¹⁹. L'arrêt d'une consommation importante de cannabis sur une longue période (plusieurs mois) peut entraîner des symptômes de sevrage (p. ex. : état de manque, dysphorie, anxiété, colère, agressivité, irritabilité, cauchemars, rêves étranges, insomnie, céphalées, agitation, diminution de l'appétit, humeur dépressive, frissons, tremblements, sudation, nausées et douleur abdominale)^{4,123}. En fait, l'utilisation régulière de cannabis entraînerait une désensibilisation et une action de frénation (*down-regulation*) des récepteurs CB₁, à l'origine de la dépendance physique au cannabis. Ces effets de sevrage commencent généralement de 24 à 48 heures après la dernière prise, atteignent leur intensité maximale entre les jours 2 et 6, et se résorbent en une à deux semaines⁴. Certains patients peuvent tout de même ressentir des symptômes jusqu'à quatre semaines après la dernière prise, soit la durée nécessaire pour que les récepteurs CB₁ retournent à leur fonctionnement normal.

L'intensité des symptômes de sevrage dépend de la quantité de cannabis utilisée, du genre (femmes > hommes) et des facteurs héréditaires et environnementaux. Certaines données laissent présager que, parmi les utilisateurs de cannabis, le tiers présenteront des symptômes de sevrage¹⁹. En général, le sevrage du cannabis entraînera des symptômes de légers à modérés et peut s'effectuer dans le milieu de vie du patient, sans hospitalisation¹²³. Le sevrage semble davantage lié au THC qu'au CBD, étant donné que le CBD est un modulateur allostérique qui n'a pas d'action agoniste sur les récepteurs CB₁. Une étude à répartition aléatoire sur l'Epidiolex^{MD} (solution orale purifiée de CBD) chez des sujets volontaires en bonne santé a révélé qu'après quatre semaines de traitement par le CBD, les patients ne présentaient pas de symptômes de sevrage lors d'un arrêt brusque¹²⁴. Il ne s'agissait tout de même pas d'un traitement à long terme. D'autres études pourront nous éclairer davantage sur l'effet attendu d'un arrêt de CBD.

Il est important de valider l'indication du traitement de cannabis thérapeutique lorsque nous faisons face à un sevrage non planifié, par exemple pendant une hospitalisation. Si le cannabis est utilisé dans le traitement de l'épilepsie, un sevrage pourrait entraîner des convulsions ou augmenter le nombre de crises convulsives, ce qui doit être pris en compte. Les conséquences cliniques pour le patient sont différentes si le cannabis est utilisé pour le soulagement de la douleur chronique, des nausées et vomissements ou encore de la spasticité.

SURDOSE ET TOXICITÉ

Une surdose de cannabis peut entraîner les effets suivants : étourdissements, somnolence, euphorie, altération des fonctions cognitives, altération transitoire des fonctions sensorielles et perceptuelles, maladresse, xérostomie, hyperémèse, hypotension ou augmentation du rythme cardiaque. Certaines complications psychologiques aiguës pourraient également survenir : crises de panique, anxiété importante, psychose, paranoïa, hallucinations, convulsions. Lors de la survenue de ces effets, un traitement symptomatique est recommandé (benzodiazépines, soluté IV, etc.)⁴.

Contrairement aux substances comme l'alcool et les opioïdes, dont les surdoses peuvent être mortelles, une surdose de cannabis ne serait pas mortelle dans la plupart des cas, probablement en raison de la faible expression des récepteurs CB₁ dans les régions du tronc cérébral responsables du contrôle respiratoire et cardiovasculaire¹²⁵.

Les effets d'une surdose de cannabis peuvent durer quelques heures et varient selon la méthode d'administration. Ils seront présents plus longtemps dans le cas d'une prise par voie orale, et de plus courte durée dans le cas d'une prise en inhalation (voir section « Pharmacocinétique »).

CONCLUSION

En conclusion, bien que les données probantes sur l'utilisation thérapeutique du cannabis demeurent limitées, il s'agit d'une option de traitement possible pour certains patients ayant des problèmes réfractaires. Par ailleurs, avec la légalisation du cannabis récréatif, de plus en plus de patients peuvent tenter une prise de cannabis en « automédication » pour soulager certains symptômes. Le pharmacien doit absolument en tenir compte dans sa cueillette d'information auprès des patients et inclure cette information dans son plan de surveillance pharmacothérapeutique. Comme professionnels de la santé, les pharmaciens doivent demeurer à l'affût des interactions et des effets indésirables possibles. Cet outil clinique sur le cannabis se veut également un guide pour outiller les professionnels de la santé sur l'utilisation du cannabis thérapeutique. Des études cliniques verront certainement le jour dans les prochaines années, et le RPE en soins palliatifs souhaite que ces nouvelles données nous éclairent davantage sur l'efficacité et l'innocuité réelles de cette option de traitement.

RÉFÉRENCES

1. Gouvernement du Canada. Légalisation et réglementation du cannabis. 7 juillet 2021. [en ligne] <https://www.justice.gc.ca/fra/jp-cj/cannabis/> (site visité le 13 avril 2022).

2. Règlement sur le cannabis, DORS/2018-144. [en ligne] <https://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/DORS-2018-144/index.html> (site visité le 30 mai 2022).

3. La Presse. Légalisation du cannabis : les médecins spécialistes très préoccupés. 6 septembre 2017. [en ligne] <https://www.lapresse.ca/actualites/sante/201709/06/01-5130810-legalisation-du-cannabis-les-medecins-specialistes-tres-preocuppees.php> (site visité le 13 avril 2022).

4. Santé Canada. Renseignements destinés aux professionnels de la santé : Le cannabis (marijuana, marihuana) et les cannabinoïdes. Ottawa, Ontario : Santé Canada;2018. 289 p. Disponible à : <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-medication/cannabis/information-medical-practitioners/information-health-care-professionalscannabis-cannabinoids-fra.pdf> (consulté le 18 mars 2022).

5. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.). Cannabis à des fins médicales pour la clientèle hébergée ou hospitalisée. Politique et procédure. Document élaboré par le Regroupement de pharmaciens experts en soins palliatifs. Montréal, Québec : A.P.E.S.;2021. 26 p.

6. Ben Amar M. Le cannabis : pharmacologie et toxicologie. 1^{re} édition. Canada: Centre québécois de lutte aux dépendances; 2018. 511 p.

7. U.S. Pharmacopoeial Convention. Pharmacopoeia of the United States. Philadelphie, PA: P. Blakiston's Son & Company;1916.

8. Maccarrone M, Bab I, Bíró T, Cabral GA, Dey SK, Di Marzo V et coll. Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends Pharmacol Sci* 2015;36(5):277-96.

9. Hua T, Vemuri K, Pu M, Qu L, Han GW, Wu Y et coll. Crystal structure of the human cannabinoid receptor CB1. *Cell* 2016;167(3):750-62.

10. Règlement sur l'accès à la marihuana à des fins médicales, DORS/2001-227. [en ligne] <https://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/DORS-2001-227/index.html> (site visité le 18 mars 2022).

11. Loi réglementant certaines drogues et autres substances. L.C. 1996, ch.19 (19 septembre 2019). [en ligne] <https://www.laws-lois.justice.gc.ca/fra/lois/c-38.8/TexteCompleto.html> (site visité le 13 avril 2022).

12. Circulaire sur l'organisation des services entourant l'accès à la marihuana (cannabis) à des fins médicales pour les clientèles hospitalisées ou hébergées. Québec : Ministère de la Santé et des Services sociaux;2015. [en ligne] <https://g26.pub.msss.rts.qc.ca/Formulaires/Circulaire/ConsCirculaire.aspx?enc=k6T3v3looWA=> (site visité le 18 mars 2022).

13. Santé Canada. Communiqué de presse. Le projet de loi C-45, la Loi sur le cannabis, est adopté par le Sénat. Ottawa, Ontario (20 juin 2018). [en ligne] <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/nouvelles/2018/06/le-projet-de-loi-c-45-la-loi-sur-le-cannabisest-adoptee-par-le-senat.html> (site visité le 18 mars 2022).

14. Loi constituant la Société québécoise du cannabis, édictant la Loi encadrant le cannabis et modifiant diverses dispositions en matière de sécurité routière. PL 157 (12 juin 2018). [en ligne] <http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=5&file=2018C19F.PDF> (site visité le 13 avril 2022).

15. Collège des médecins du Québec. Ordonnance de cannabis à des fins médicales. Mise à jour septembre 2018 – Directives. Montréal, Québec : CMQ;2018. 5 p. Disponible à : <http://www.cmq.org/publications-pdf/p-1-2018-09-20-fr-ordonnance-cannabis-fins-medicales.pdf> (consulté le 13 avril 2022).

16. Sagy I, Peleg-Sagy T, Barski L et coll. Ethical issues in medical cannabis use. *Eur J Int Med* 2018;49:20-2.

17. Brown MRD, Farquhar-Smith WP. Cannabinoids and cancer pain: A new hope or a false dawn? *Eur J Int Med* 2018;49:30-6.
18. Association des pharmaciens du Canada. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques en ligne (e-CPS). Monographie de produit : Cannabis (1^{er} avril 2018). [en ligne] www.myrxtx.ca (site visité le 18 mars 2022).
19. Hancock SD, McKim WA. Chapitre 14 : Cannabis. Dans : Hancock SD, McKim WA, rédacteurs. *Drugs and Behavior: An introduction to behavioral pharmacology*. 8^e éd. New York: Pearson;2018. p. 307-42.
20. Zou S, Kumar U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the central nervous system. *Int J Mol Sci* 2018;19(3):833.
21. Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chem Biodivers* 2007;4(8):1770-1804.
22. Nuutinen T. Medicinal properties of terpenes found in *Cannabis sativa* and *Humulus lupulus*. *Eur J Med Chem* 2018;157:198-228.
23. Bih CI, Chen T, Nunn AVW et coll. Molecular targets of cannabidiol in neurological disorders. *Neurotherapeutics* 2015;12:699-730.
24. MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Int Med* 2018;49:12-9.
25. Hosseini A, McLachlan AJ, Lickliter JD. A phase I trial of the safety, tolerability and pharmacokinetics of cannabidiol administered as single-dose oil solution and single and multiple doses of a sublingual wafer in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2021;87(4):2070-7.
26. Bausch Health, Canada Inc. Monographie de produit : Nabilone (Cesamet^{MD}). Laval, Québec. Mai 2019. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00051390.PDF (consulté le 18 mars 2022).
27. IBM Micromedex. Drug: detailed evidence-based information. Monographie de produit : nabilone. IBM Corporation 2022. [en ligne] www.micromedexsolutions.com (site visité le 21 mars 2022).
28. Lexicomp Online. Lexi-Drugs. Monographie de produit : nabilone (16 janvier 2022). Wolters Kluwer. [en ligne] <https://online.lexi.com/lco/action/home> (site visité le 21 mars 2022).
29. RAMQ. Liste des médicaments – 2 mars 2022. Disponible à : https://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/medicaments/liste-med_2022-03/liste_med_2022-03-02_fr.pdf (consulté le 18 mars 2022).
30. GW Pharmaceuticals Ltd. Monographie de produit : Solution de 27 mg/mL de delta-9-tétrahydrocannabinol et de 25 mg/mL de cannabidiol, vaporisation buccale (Sativex^{MD}). Histon, Cambridge, Royaume-Uni. Novembre 2019. Disponible à : <https://www.bayer.com/sites/default/files/2020-11/sativex-pm-fr.pdf> (consulté le 18 mars 2022).
31. Anderson G, Chan LN. Pharmacokinetic drug interactions with tobacco, cannabinoids and smoking cessation products. *Clin Pharmacokinet* 2016;55(11):1353-68.
32. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet* 2003;42(4):327-60.
33. Millar SA, Maguire RF, Yates AS et coll. Towards better delivery of cannabidiol (CBD). *Pharmaceuticals* 2020;13(9):219.
34. Stott CG, White L, Wright S et coll. A phase I study to assess the effect of food on the single dose bioavailability of the THC/CBD oromucosal spray. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69(4):825-34.
35. Kocis PT, Vrana KE. Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol drug-drug interactions. *Med Cannabis Cannabinoids* 2020;3(1):61-73.
36. Spectrum Therapeutics. Courrier électronique à Martin Ponton, pharmacien, chef adjoint des services pharmaceutiques, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Nord-de-l'Île-de-Montréal. 19 septembre 2019.
37. Zamengo L, Bettin C, Badocco D et coll. The role of time and storage conditions on the composition of hashish and marijuana samples: A four-year study. *Forensic Sci Int* 2019;298:131-7.

38. Turner CE, Hadley KW, Fetterman PS et coll. Constituents of Cannabis sativa L.IV : Stability of cannabinoids in stored plant material. *J Pharm Sci* 1973;62(10):1601-5.

39. Lerner P. The precise determination of tetrahydrocannabinol in marihuana and hashish. *Bull Narc* 1969;1(1):39-42.

40. Meija J, McRae G, Miles CO et coll. Thermal stability of cannabinoids in dried cannabis: a kinetic study. *Anal Bioanal Chem* 2022;414(1):377-84.

41. Almog S, Aharon-Peretz J, Vulfsons S et coll. The pharmacokinetics, efficacy, and safety of a novel selective-dose cannabis inhaler in patients with chronic pain: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Eur J Pain* 2020;24(8):1505-16.

42. Santé Canada. Liste des homologations en vigueur par entreprise. [en ligne] https://produits-sante.canada.ca/mdall-limh/information.do?companyId_idCompanie=131505&lang=fra (site visité le 31 mars 2022).

43. Spectrum Therapeutics. Technologie – L'arrivée d'une nouvelle génération de vaporisateurs. [en ligne] <https://www.spectrumtherapeutics.com/canada/fr/patients/news/introducing-medical-cannabis-vapourizers> (site visité le 31 mars 2022).

44. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Banerjee S, McCormack S. Medical cannabis for the treatment of chronic pain: a review of clinical effectiveness and guidelines. Ottawa, Ontario : CADTH;2019. 43 p. [en ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546424/> (site visité le 18 mars 2022).

45. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine 2017. The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research. Washington, DC: The National Academies Press. [en ligne] <https://doi.org/10.17226/24625> (site visité le 18 mars 2022).

46. Allan GM, Ramji J, Perry D et coll. Lignes directrices simplifiées en matière de prescription de cannabinoïdes médicaux en soins de première ligne. *Can Fam Physician* 2018;64(2):e64-e75.

47. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline 2019. Cannabis-based medicinal products. Royaume-Uni. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng144/resources/cannabisbased-medicinal-products-pdf-66141779817157> (consulté le 18 mars 2022).

48. Yadav V, Bever C, Bowen J et coll. Summary of evidence-based guideline: Complementary and alternative medicine in multiple sclerosis. Report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2014;82(12):1083-92.

49. Paice JA, Portenoy R, Lacchetti C et coll. Management of chronic pain in survivors of adult cancers : American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2016;34(27):3325-45.

50. Hesketh PJ, Kris mg, Basch E et coll. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2017;35(28):3240-61.

51. Ordre des pharmaciens du Québec. Cannabis à des fins thérapeutiques : Se poser les bonnes questions, prendre les bonnes décisions. Outil d'aide à la décision. Montréal, Québec : OPQ;2017. 14 p. Disponible à : <http://www.cmq.org/publications-pdf/p-1-2018-09-20-fr-ordonnance-cannabis-fins-medicales.pdf> (consulté le 18 avril 2022).

52. Wang L, Hong PJ, May C et coll. Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2021;374:n1034.

53. Ware MA, Wang T, Shapiro S et coll. Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2010;182(14):E694-701.

54. Mücke M, Phillips T, Radbruch L et coll. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;3(3):CD012182.

55. Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Zoheiry N et coll. Efficacy and adverse effects of medical marijuana for chronic noncancer pain: Systematic review of randomized controlled trials. *Can Fam Physician* 2015;61(8):e372-81.

56. Stockings E, Campbell G, Hall WD 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):1932-54.

57. Gulbransen G, Xu W, Arroll B. Cannabidiol prescription in clinical practice: an audit on the first 400 patients in New Zealand. *BJGP Open* 2020;4(1):bjgpopen20X101010.

58. Bar-Lev Schleider L, Mechoulam R, Lederman V et coll. Prospective analysis of safety and efficacy of medical cannabis in large unselected population of patients with cancer. *Eur J Intern Med* 2018;49:37-43.

59. Häuser W, Welsch P, Klose P et coll. Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for cancer pain: A systematic review with meta-analysis of randomised controlled trials. *Schmerz* 2019;33(5):424-36.

60. Smith LA, Azariah F, Lavender VTC et coll. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;11:CD009464.

61. Collin C, Davies P, Mutiboko IK, et coll. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2007;14(3):290-6.

62. Zajicek JP, Hobart JC, Slade A et coll. Multiple sclerosis and extract of cannabis: results of the MUSEC trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83(11):1125-32.

63. Association des pharmaciens du Canada. Le cannabis à des fins médicales. Comment aider le patient à trouver une dose sûre et efficace. Ottawa, Ontario : APhC. 4 p. Disponible à : https://www.pharmacists.ca/cpha-fr/assets/File/Cannabis%20Dosing%20and%20Titrating%20French%20Final_web.pdf (consulté le 18 mars 2022).

64. Sihota A, Smith BK, Ahmed SA et coll. Consensus-based recommendations for titrating cannabinoids and tapering opioids for chronic pain control. *Int J Clin Pract* 2021;75(8):e13871.

65. Bhaskar A, Bell A, Boivin M et coll. Consensus recommendations on dosing and administration of medical cannabis to treat chronic pain: results of a modified Delphi process. *J Cannabis Res* 2021;3(1):22.

66. MacCallum CA, Lo LA, Boivin M. «Is medical cannabis safe for my patients?» A practical review of cannabis safety considerations. *Eur J Intern Med* 2021;89:10-8.

67. Abuhasira R, Schleider LB, Mechoulam R et coll. Epidemiological characteristics, safety and efficacy of medical cannabis in the elderly. *Eur J Intern Med* 2018;49:44-50.

68. Nielsen S, Sabioni P, Trigo JM et coll. Opioid-sparing effect of cannabinoids: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 2017;42(9):1752-65.

69. Abrams DI, Couey P, Shade SB et coll. Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain. *Clin Pharmacol Ther* 2011;90(6):844-51.

70. Nugent SM, Meghani SH, Rogal SS et coll. Medical cannabis use among individuals with cancer: An unresolved and timely issue. *Cancer* 2020;126(9):1832-36.

71. Anderson GD, Chan LN. Pharmacokinetic drug interactions with tobacco, cannabinoids and smoking cessation products. *Clin Pharmacokinet* 2016;55(11):1353-68.

72. Brown JD, Winterstein AG. Potential adverse drug events and drug-drug interactions with medical and consumer cannabidiol (CBD) use. *J Clin Med* 2019;8(7):989.

73. Leino AD, Emoto C, Fukuda T et coll. Evidence of a clinically significant drug-drug interaction between cannabidiol and tacrolimus. *Am J Transplant* 2019;19(10):2944-8.

74. Moadel D, Chism K. Medical marijuana-induced tacrolimus toxicity. *Psychosomatics* 2019;60(6):603-5.

75. Cuñetti L, Manzo L, Peyraube R et coll. Chronic pain treatment with cannabidiol in kidney transplant patients in Uruguay. *Transplant Proc* 2018;50(2):461-4.

76. Rong C, Carmona NE, Lee YL et coll. Drug-drug interactions as a result of co-administering Δ^9 -THC and CBD with other psychotropic agents. *Expert Opin Drug Saf* 2018;17(1):51-4.

77. Greenwich Biosciences, LLC. Monographie de produit : Cannabidiol solution orale (Epidiolex^{MD}). Carlsbad, CA (février 2022). 39 p. Disponible à : [https://www.epidiolex.com/sites/default/files/pdfs/0222/0222-EPIDIOLEX_\(cannabidiol\)_USPI.pdf](https://www.epidiolex.com/sites/default/files/pdfs/0222/0222-EPIDIOLEX_(cannabidiol)_USPI.pdf) (consulté le 30 mars 2022).

78. Santé Canada. InfoVigilance sur les produits de santé, octobre 2020. [en ligne] <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/infovigilance-produits-sante/octobre-2020.html#Misesjour2> (site visité le 30 mars 2022).

79. Institut national de santé publique du Québec. Les effets du cannabis sur la conduite automobile : Revue de la littérature. INSPQ;2015. 34 p. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2044_effets_cannabis_conduite_automobile.pdf (consulté le 1^{er} avril 2022).

80. Gouvernement du Québec. Modification du Code de la sécurité routière en lien avec la légalisation du cannabis (9 mars 2020). [en ligne] <https://encadrementcannabis.gouv.qc.ca/loi/modification-du-code-de-la-securite-routiere/> (site visité le 14 avril 2022).

81. Code criminel, L.R.C. (1985), ch. C-46, art. 320.14. [en ligne] LRC 1985, c C-46 | Code criminel | CanLII (site visité le 10 mai 2022).

82. Règlement sur les concentrations de drogue dans le sang, DORS/2018-148 (Gaz. Can. II), art. 1 à 3. [en ligne] DORS/2018-148 | Règlement sur les concentrations de drogue dans le sang | CanLII (site visité le 10 mai 2022).

83. Institut de Cardiologie de Montréal. Le cannabis et la santé cardiovasculaire. Observatoire de la prévention. Juneau M (mai 2017). [en ligne] <https://observatoireprevention.org/2017/05/29/cannabis-sante-cardiovasculaire/> (site visité le 4 avril 2022).

84. Aronow WS, Cassidy J. Effect of marihuana and placebo-marihuana smoking on angina pectoris. *N Engl J Med* 1974;291(2):65-7.

85. Ghosh M, Naderi S. Cannabis and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2019;21(6):21.

86. Jouanjus E, Raymon V, Lapeyre-Mestre M et coll. What is the current knowledge about the cardiovascular risk for users of cannabis-based products? A systematic review. *Curr Atheroscler Rep* 2017;19(6):26.

87. Huestis MA, Solimini R, Pichini S et coll. Cannabidiol adverse effects and toxicity. *Curr Neuropharmacol* 2019;17(10):974-89.

88. Qu'est-ce qui a changé depuis la légalisation du cannabis ? Statistique Canada, no 82-003-X au catalogue. Rapports sur la santé 2020;31(2):13-24. [en ligne] <https://www150.statcan.gc.ca/n1/fr/pub/82-003-x/2020002/article/00002-fra.pdf?st=BgdqR9iD> (site visité le 18 avril 2022).

89. Manuel MSD, juillet 2021. Pharmacocinétique chez les personnes âgées. [en ligne] <https://www.msmanuals.com/fr/professional/g%C3%A9riatrie/traitement-m%C3%A9dicamenteux-chez-les-personnes-%C3%A2g%C3%A9es/pharmacocin%C3%A9tique-chez-les-personnes-%C3%A2g%C3%A9es> (site visité le 4 avril 2022).

90. Wright JD, Boudinot FD, Ujhelyi MR. Measurement and analysis of unbound drug concentrations. *Clin Pharmacokinet* 1996;30(6):445-62.

91. Sotaniemi EA, Arranto AJ, Pelkonen O et coll. Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans : an analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. *Clin Pharmacol Ther* 1997;61(3):331-9.

92. Lucas CL, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84(11):2477-82.

93. Rowe JW, Andres R, Tobin JD et coll. The effect of age on creatinine clearance in men: a cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontol* 1976;31(2):155-63.

94. Erdő F, Denes L, de Lange E. Age-associated physiological and pathological changes at the blood-brain barrier: A review. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017;37(1):4-24.

95. Bellemare M, Dubé PA, Mallet L. Quels sont les risques pour la santé des personnes âgées qui consomment du cannabis ? *Pharmactuel* 2019;52(3):179-84.

96. American Academy of Neurology (PR Newswire). Could medical marijuana help grandma and grandpa with their ailments ? [en ligne] <https://www.prnewswire.com/news-releases/could-medical-marijuana-help-grandma-and-grandpa-with-their-ailments-300804603.html> (site visité le 4 avril 2022).

97. Allan GM. Systematic review of systematic reviews for medical cannabinoids: Pain, nausea and vomiting, spasticity, and harms. *Can Fam Physician* 2018;64(2):e78-e94.

98. Martín-Sánchez E, Furukawa TA, Taylor J et coll. Systematic review and meta-analysis of cannabis treatment for chronic pain. *Pain Med* 2009;10(8):1353-68.

99. Wang T, Collet JP, Shapiro S et coll. Adverse effects of medical cannabinoids: A systematic review. *CMAJ* 2008;178(13):1669-78.

100. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S et coll. Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313(24):2456-73.

101. Ware MA, Wang T, Shapiro S et coll. COMPASS study team. Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS). *J Pain* 2015;16(12):1233-42.

102. Taylor L, Gidal B, Blakey G et coll. A phase I, randomized, double-blind, placebo-controlled, single ascending dose, multiple dose, and food effect trial of the safety, tolerability and pharmacokinetics of highly purified cannabidiol in healthy subjects. *CNS Drugs* 2018;32(11):1053-67.

103. Aviram J, Lewitus GM, Pud D et coll. Specific phytocannabinoid compositions are associated with analgesic response and adverse effects in chronic pain patients treated with medical cannabis. *Pharmacol Res* 2021;169:105651.

104. Ruchlemer R, Amit-Kohn M, Raveh D et coll. Inhaled medicinal cannabis and the immunocompromised patient. *Support Care Cancer* 2015;23(3):819-822.

105. SQDC. Visite d'un laboratoire d'analyse de cannabis : tout ce que vous devez savoir. [en ligne] <https://www.sqdc.ca/fr-CA/connaitre-le-cannabis/Conseils-pratiques/visite-laboratoire-danalyse-de-cannabis> (site visité le 1^{er} avril 2022).

106. Pletcher MJ, Vittinghoff E, Kalhan R et coll. Association between marijuana exposure and pulmonary function over 20 years. *JAMA* 2012;307(2):173-81.

107. CDC. Outbreak of Lung Injury associated with the use of e-cigarette, or vaping, products (février 2020). [en ligne] https://www.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html (site visité le 1^{er} avril 2022).

108. Santé Canada. Mise à jour - Mise en garde de Santé Canada concernant un risque possible de maladie pulmonaire lié aux produits de vapotage (septembre 2019). [en ligne] <https://recalls-rappels.canada.ca/fr/avis-rappel/mise-jour-mise-en-gardesante-canada-concernant-risque-possible-maladie-pulmonaire-lie> (site visité le 1^{er} avril 2022).

109. Allen JH, de Moore GM, Heddle R et coll. Cannabinoid hyperemesis: cyclical hyperemesis in association with chronic cannabis use. *Gut* 2004;53(11):1566-70.

110. x Files. Cannabinoids / Medical cannabis. Octobre 2018, révision février 2019. Disponible à : <https://www.rxfiles.ca/rxfiles/uploads/documents/CANNABINOIDS-Newsletter-CHT-QandA-RxFiles.pdf> (consulté le 4 avril 2022).

111. Galli J, Sawaya RA, Friedenberg FK. Cannabinoid hyperemesis syndrome. *Curr Drug Abuse Rev* 2011;4(4):241-9.

112. Richards JR. Cannabinoid hyperemesis syndrome: pathophysiology and treatment in the emergency department. *J Emerg Med* 2018;54(3):354-63.

113. Moon AM, Buckley SA, Mark NM. Successful treatment of cannabinoid hyperemesis syndrome with topical capsaicin. *ACG Case Rep J* 2018;5:e3.

114. Cristino L, Bisogno T, Di Marzo V. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nat Rev Neurol* 2020;16(1):9-29.

115. Solowij N, Broyd S, Greenwood LM, et coll. A randomised controlled trial of vaporised Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol alone and in combination in frequent and infrequent cannabis users: acute intoxication effects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2019;269(1):17-35.

116. Morgan CJA, Freeman TP, Hindocha C et coll. Individual and combined effects of acute delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on psychotomimetic symptoms and memory function. *Transl Psychiatry* 2018;8(1):181.

117. Crippa JA, Zuardi AW, Martín-Santos R et coll. Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence. *Hum Psychopharmacol* 2009;24(7):515-23.

118. Bergamaschi MM, Queiroz RH, Chagas MH et coll. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology* 2011;36(6):1219-26.

119. Lev Ran S, Le Foll B, McKenzie K et coll. Cannabis use and mental health-related quality of life among individuals with anxiety disorders. *J Anxiety Disord* 2012;26(8):799-810.

120. Di Forti M, Morgan C, Dazzan P et coll. High-potency cannabis and the risk of psychosis. *Br J Psychiatry* 2009;195(6):488-91.

121. Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M et coll. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation* 2001;103(23):2805-9.

122. Gorelick DA, Goodwin RS, Schilke E et coll. Tolerance to effects of high-dose oral D9-Tetrahydrocannabinol and plasma cannabinoid concentrations in male daily cannabis smokers. *J Anal Toxicol* 2013;37(1):11-6.

123. Bonnet U, Preuss UW. The cannabis withdrawal syndrome: current insights. *Subst Abuse Rehabil* 2017;8:9-37.

124. Taylor L, Crockett J, Tayo B et coll. Abrupt withdrawal of cannabidiol (CBD): A randomized trial. *Epilepsy Behav* 2020;104(Pt A):106938.

125. Gouvernement du Canada. Accoutumance au cannabis. [en ligne] <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/drogues-medicaments/cannabis/effets-sante/dependence.html> (site visité le 30 mars 2022).



**Association des pharmaciens des
établissements de santé du Québec**

4050, rue Molson, bureau 320
Montréal (Québec) H1Y 3N1

Téléphone : 514 286-0776
Télécopieur : 514 286-1081
info@apesquebec.org
apesquebec.org