
Document informatif sur les effets et usages du Cannabis



*Mémoire présenté par la Fédération Médicale
Étudiante du Québec*

Janvier 2017

Mémoire rédigé par:

Samuel Bergeron, Délégué aux affaires internes, FMEQ
Julien Chiasson, Étudiant en médecine, Université Laval
Tara D'Ignazio, Assistante au développement de la qualité académique, IFMSA
Laurent Elkrief, Étudiant en médecine, Université de Montréal
Olivier Fortin, Délégué aux affaires pédagogiques, FMEQ
Katia Laforge, Étudiante en médecine, Université de Sherbrooke
Gabriel Lavoie, Délégué aux services et partenaires, FMEQ
Cassandra Latourelle-Théberge, Étudiante en médecine, Université de Sherbrooke
Mohammed Mansouri, Étudiant en médecine, Université McGill
Yasmine Nadifi, Étudiante en médecine, Université Laval
Camille Rodrigue, Étudiante en médecine, Université Laval
Jessica Ruel-Laliberté, Présidente FMEQ
Philippe Simard, Délégué aux affaires politiques, FMEQ
Amélie Solis, Étudiante en médecine, Université de Sherbrooke

Révision et mise en page par:

Laurent Elkrief, Étudiant en médecine, Université de Montréal
Jean-Sébastien Fallu, Ph.D. Professeur agrégé école de psychoéducation, Université de Montréal
Olivier Fortin, Délégué aux affaires pédagogiques, FMEQ
Claudiel Pétrin-Desrosier, Étudiante en médecine, Université de Montréal
Philippe Simard, Délégué aux affaires politiques, FMEQ

Nous contacter:

Fédération médicale étudiante du Québec et sa division, IFMSA-Québec
630 rue Sherbrooke Ouest, bureau 500
Montréal, H3A 1E4
info@fmeq.ca

Table des Matières

Présentation de la FMEQ et d'IFMSA-Québec	1
Introduction.....	2
Effet sur la santé	3
Historique et Biochimie	3
Effets sur la santé mentale	4
Atteintes cognitives	4
Troubles psychotiques	6
Risque de suicide	6
Troubles bipolaires, anxiété et dépression	7
La dépendance au cannabis	8
Qu'est-ce que la dépendance au cannabis ?	8
L'usage du cannabis et autres drogues : « effet d'escalade »	8
La génétique de la dépendance du cannabis	9
Effets sur la santé physique	10
Grossesse et cannabis	11
Santé publique.....	12
Usages médicaux.....	13
Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (CINV).....	13
Douleur neuropathique	14
Contre-indications	15
Douleur aiguë	15
Prise en Charge de patients	15
Patients intoxiqués	16
Définition de l'intoxication	16
Signes et symptômes de l'intoxication aiguë au cannabis	16
Diagnostic de l'intoxication aiguë au cannabis.....	16
Dose d'intoxication sévère ou mortelle	17
Prise en charge de l'intoxication aiguë chez les adolescents et les adultes	17
Prise en charge de l'intoxication aiguë chez les enfants.....	18
Patients dépendants et sevrage	18
Populations vulnérables.....	21
Conclusion.....	23
Annexe I	24
Bibliographie	31

Présentation de la FMEQ et d'IFMSA-Québec

La «Fédération médicale étudiante du Québec» ou FMEQ a été fondée par les quatre associations médicales étudiantes du Québec, soit l'AGÉÉMUS de Sherbrooke, le MSS de McGill, le RÉMUL de l'Université Laval et l'AEEMUM de l'Université de Montréal en 1974. Elle représente l'ensemble des 4000 étudiants et étudiantes en médecine du Québec.

Sa principale mission est de représenter les quatre associations étudiantes médicales du Québec en une seule voix unie et plus puissante. La FMEQ a aussi pour rôle de défendre et de promouvoir les intérêts collectifs spécifiques aux étudiants en médecine du Québec particulièrement en matières pédagogique, politique et sociale. La FMEQ s'est d'ailleurs fait entendre à la Commission de la Santé et des Services Sociaux lors des audiences sur le projet de loi n°20 au printemps 2015. Elle favorise la communication et la collaboration entre les associations membres et leurs membres. Elle établit des partenariats afin de fournir des services spécifiques aux membres associatifs et individuels.

En 2002, soucieuse de l'implication sociale de ses membres, elle a fondé IFMSA-Québec, sa division internationale et communautaire. Celle-ci a pour mission la sensibilisation et la mobilisation des étudiants et étudiantes en médecine du Québec autour des enjeux sociaux, communautaires et mondiaux de la santé. Présente dans les six campus de médecine de la province, IFMSA-Québec offre multiples activités de formation et congrès en santé; organise plus de 150 échanges à l'étranger par année; coordonne six projets d'éducation par les pairs dans les écoles du Québec; se positionne sur les enjeux d'actualité; et travaille de pair avec de multiples partenaires externes, toujours dans l'objectif de former des jeunes médecins pour qui le stéthoscope est un levier d'action.

En août 2015, la FMEQ, conjointement avec IFMSA-Québec, a présenté un mémoire dans le cadre du projet de loi n°44, soit la loi visant à renforcer la lutte contre le tabagisme. Nous croyons que le présent mémoire sur le cannabis nous permettra de continuer à nous engager dans la promotion de la santé des Canadiens et Canadiennes, nos futurs patients et notre société.

Introduction

Suite à son élection en octobre 2015, le gouvernement de Justin Trudeau a fait part de ses intentions de légaliser la consommation de marijuana récréative, à l'instar de l'Uruguay et de plusieurs états américains, tels que le Colorado, Washington, récemment la Californie. Le gouvernement a donc mis sur pied un groupe de travail chargé d'émettre une série de recommandations qui serviront de balises dans l'élaboration du projet de loi. Le rapport du comité a été publié en décembre dernier.

Le cannabis est la substance illicite la plus utilisée au Canada (et dans le monde). En effet, un peu plus du tiers des Canadiens de plus de 15 ans (33.7%) affirment avoir déjà fait usage de cannabis dans leur vie. Les jeunes de 15 à 24 ans représentent près de la moitié des consommateurs. Au Québec, 15,2% des personnes âgées de plus de 15 ans rapportent avoir fait usage de cannabis au cours des 12 derniers mois. De ce nombre, 52 % en ont fait un usage moins d'une fois par mois et 11 % à tous les jours [1].

Cependant, la rapidité avec laquelle le gouvernement avance dans ce projet inquiète plusieurs intervenants, notamment dans le milieu de la santé. En effet, il est actuellement possible de se procurer du cannabis à des fins médicales afin de traiter les douleurs chroniques, ainsi que les nausées et vomissements reliés aux traitements de chimiothérapies. Toutefois, ces usages ne sont pas encore reconnus par Santé Canada, et plusieurs médecins prescrivent le cannabis pour des usages qui ne sont pas indiqués selon la littérature. De plus, de nombreuses

personnes attribuent au cannabis des vertus non fondées.

Le but du présent document n'est pas de vanter les bienfaits du cannabis ni de démontrer ses méfaits, mais bien d'exposer de manière scientifique et objective ses effets sur la santé, appuyés sur des données probantes. Dans un second temps, les différents usages médicaux du cannabis et de ses dérivés seront étayés. Finalement, à titre de futurs professionnels de la santé, la prise en charge des patients intoxiqués ou dépendants au cannabis sera abordée, notamment au niveau des populations considérées plus vulnérables.

Effet sur la santé

Historique et Biochimie

La tendance mondiale actuelle en faveur d'une décriminalisation et même légalisation du cannabis entraîne inévitablement des discussions concernant ses effets sur le corps et le cerveau. L'usage de la plante de cannabis à des fins de fabrication de vêtement et de manufacture date de plusieurs milliers d'années [2]. L'usage récréatif de la marijuana provient quant à lui de l'époque des temples d'anciens prêtres zoroastres au 1^{er} millénaire av. J.-C. [3]). La première étude moderne sur le cannabis remonte toutefois à l'époque du Dr William Brooke O'Shaughnessy, qui a effectué des recherches sur les effets médicaux du cannabis au 19^e siècle. [4] Son travail novateur a dévoilé les bénéfices thérapeutiques du cannabis dans une variété de troubles médicaux y compris le choléra, les maladies rhumatoïdes, le delirium tremens et l'épilepsie infantile[4]; [5]. Plus d'un siècle plus tard, l'ingrédient psychoactif principal, le Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), a été découvert et synthétisé par Mechoulam et Gaoni [6] et, entre 1988 et 1993, deux sites de liaison du THC, soient les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 ont été découverts[7]; [8]; [9]. Dès lors, des ligands de ces récepteurs tels que l'anandamide et le 2-Arachidonoylglycerol, ainsi que les enzymes de synthèse et de dégradation ont été découverts et autorisés pour le développement d'un domaine de recherche dédié à la compréhension du système endocannabinoïde (eCB). Le CB1, un récepteur couplé à la protéine G, est largement exprimé à travers le cerveau et le

corps, tandis que le CB2 s'exprime principalement dans les cellules immunitaires et dans les cellules gliales du corps et du cerveau. Il est considéré comme faisant partie du « système protecteur » du neurone général[10]. De façon plus spécifique, le CB1 s'exprime dans les régions impliquées au niveau des circuits de récompense, de la dépendance et des fonctions cognitives tels l'amygdale, le cortex cingulaire, le cortex préfrontal (PFC), le pallidum ventral, le putamen caudé, le noyau accumbens (NAc), l'aire tegmentale ventrale (VTA) et l'hypothalamus latéral [11]; [12].

Il existe trois espèces principales d'une plante de marijuana : *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* et *Cannabis ruderalis*. Plus de 110 cannabinoïdes différents ou molécules ressemblantes aux cannabinoïdes ont été identifiés dans le *Cannabis sativa* [13], parmi lesquels les mieux étudiés sont le THC et le cannabidiol (CBD). Le THC existe sous forme non psychoactive dans la plante, mais devient actif par décarboxylation, un processus qui est catalysé par les températures élevées[2]. Le THC et le CBD agissent comme agonistes des récepteurs eCB ; le THC étant le plus puissant des deux [14]. Leur action imite celle d'un agoniste endogène en se liant au récepteur couplé à la protéine G et en activant la fonction du CB1 et du CB2. Le CBD entretient, pour sa part, une relation complexe avec le système d'eCB qui n'est pas entièrement élucidée. Toutefois, même si le CBD a une faible affinité pour le CB1, il peut tout de même agir en tant qu'agoniste de CB1 [14].

L'activation des ligands cannabinoïdes et endocannabinoïdes du CB1 et du CB2 est associée à des changements de plasticité du cerveau. Les phytocannabinoïdes (tels que le THC) et les endocannabinoïdes seraient associés à la dépression à court terme [15] ; [16] et à long terme [17]; [18]; [19] et même la potentiation à long terme [20]. De plus, ces effets se retrouvent à la fois aux synapses excitatrices et inhibitrices à travers le cerveau, démontrant l'effet varié du THC et des autres agonistes d'eCB. Après la synthèse, les endocannabinoïdes entrent dans les cellules via diffusion simple ou facilitée et sont métabolisés par des enzymes telles que l'hydrolase des amides d'acides gras (FAAH) et la monoacylglycérol lipase (MAGL) [21];[22];[23]; [24].

Effets sur la santé mentale

Dans les dernières années, plusieurs études ont tenté de démontrer les effets du cannabis et de ses molécules actives sur la santé mentale de ses utilisateurs. Les conséquences abordées regroupent notamment les atteintes cognitives, les troubles psychotiques, le suicide, l'anxiété et la dépression à court et à long terme.

Atteintes cognitives

Bien que le nombre d'études sur les effets du cannabis soit limité, certaines études récentes soutiennent des effets significatifs. Normalement, la quantité de matière grise diminue et la quantité de matière blanche augmente lors de la période de l'adolescence, un processus qui est attribué à l'élagage synaptique (*synaptique pruning*) [25];[26]. Filbey et al. ont montré que chez les adultes

qui consomment du cannabis, ceux qui ont commencé avant l'âge de 16 ans ont une plus grande épaisseur corticale en fonction de leur niveau de consommation, tandis que ceux qui ont commencé après 16 ans démontrent l'effet contraire. Ces changements structurels auraient lieu dans le cortex préfrontal, une zone du cerveau impliquée dans plusieurs fonctions cognitives et exécutives [27]. D'autres études ont trouvé des effets similaires [28];[29];[30], s'appuyant sur l'hypothèse que la consommation de cannabis chez l'adolescent diminuerait la quantité d'élagage synaptique, affectant ainsi les fonctions cognitives des utilisateurs, surtout en jeune âge. En effet, les adolescents seraient particulièrement vulnérables, étant donné le développement actif de leur système nerveux. Ce développement, qu'on croit en partie régulé par le système endocannabinoïde du cerveau humain, serait alors débalancé par l'arrivée massive de substances exocannabinoïdes provenant de la consommation de marijuana [31]

Les atteintes cognitives associées à la consommation de cannabis à court et à long terme ont fait l'objet de plusieurs études. L'utilisation prolongée de cannabis aurait un effet négatif sur la mémoire, l'attention, les fonctions psychomotrices, les fonctions exécutives et les prises de décision à court terme, comme à long terme. Certaines atteintes pourraient même persister malgré une période d'abstinence. Il n'est pas clair toutefois, si les conséquences du cannabis sur les fonctions cognitives seraient attribuables aux effets actifs, à un effet résiduel d'une consommation chronique ou aux effets cumulatifs de l'exposition au THC durant la vie d'un individu [32].

En effet, quelques études démontraient que la mémoire verbale (mesurée en faisant mémoriser une liste de mots) serait particulièrement affectée par la consommation de marijuana dans les moments suivant la consommation [33];[31]. Les utilisateurs chroniques présenteraient aussi une persistance des déficits de la mémoire verbale. Il est moins clair, toutefois, que ces déficits persistent après une période d'abstinence, les études étant divisées sur le sujet [33]. De plus, l'influence du cannabis sur la mémoire de travail, définie comme étant la capacité de conserver des éléments en tête lors de la réalisation de tâches complexes, demeure incertaine. Quelques études ne montrent aucun impact, alors que d'autres montrent un effet dose-dépendant. Ces effets semblent s'estomper suite à quelques semaines d'abstinence[33].

L'intoxication au cannabis provoque aussi une diminution de l'attention selon un effet dose-dépendant. Une utilisation chronique de cannabis serait associée à une perte de l'attention, notamment chez les utilisateurs réguliers et ceux ayant débuté durant l'adolescence. Certaines lacunes persistent après quelques semaines d'abstinence, mais s'estompent graduellement, probablement en raison de la clairance prolongée des cannabinoïdes. Les fonctions psychomotrices seraient aussi affectées par la consommation de cannabis. Dans plusieurs études, l'intoxication à la marijuana affectait plusieurs tests, dont le temps de réaction et le contrôle de la motricité fine, selon un effet dose-dépendant. Les conséquences chroniques, quant à elles, sont plus nébuleuses avec seulement quelques études montrant une performance diminuée à certains tests qui perdurait quelques semaines. Les fonctions exécutives comme la

planification, le raisonnement, la résolution de problème et l'inhibition seraient particulièrement affectées lors d'une intoxication et lors d'exposition chronique au cannabis. Les utilisateurs modérés regagneraient leurs fonctions après avoir cessé de consommer. Toutefois une utilisation régulière et prolongée serait possiblement liée à une atteinte des fonctions exécutives malgré une période d'abstinence [33].

Une étude a montré que les utilisateurs chroniques de cannabis perdaient en moyenne 8 points de QI par rapport aux non-utilisateurs, l'effet étant plus prononcé chez les utilisateurs ayant débuté dans l'adolescence. Cet effet persistait après un ajustement pour des facteurs confondants. Après une période d'abstinence, les utilisateurs ayant débuté à l'âge adulte regagnaient toutes leurs fonctions cognitives, alors que les utilisateurs ayant débuté à l'adolescence conservaient certaines lacunes[32]. Toutefois, les changements dans les fonctions cognitives entre les utilisateurs et les non-utilisateurs seraient subtils et seraient visibles seulement chez les consommateurs réguliers chroniques (consommation hebdomadaire pendant 10 ans ou plus)[34].

La diversité des marqueurs des fonctions cognitives rend complexe l'évaluation des impacts de la consommation de marijuana sur celle-ci. La nature même des tests évaluant les fonctions cognitives limite aussi l'application des données obtenues. Il apparaît toutefois que l'utilisation de cannabis induit des répercussions aigues sur de nombreux marqueurs des fonctions cognitives, et que cet effet est dose-dépendant. Il est toutefois difficile de savoir si

ces conséquences sont résiduelles à l'intoxication aiguë et subaiguë, s'ils proviennent de l'accumulation des différentes expositions ou s'ils représentent une conséquence adverse qui persistera. Plusieurs études semblent toutefois démontrer que les effets néfastes du cannabis tendent à se résorber avec le temps. Certaines lacunes pourraient néanmoins persister chez les grands utilisateurs, qui consomment de manière régulière pendant plus de 10 ans, et chez les consommateurs qui débutent dans l'adolescence. Ces séquelles semblent toutefois rester marginaux chez la majorité des utilisateurs.¹

Troubles psychotiques

Le cannabis serait potentiellement le premier facteur de risque modifiable responsable d'induire des troubles psychotiques, incluant la schizophrénie. En effet, selon une méta-analyse conduite sur des études observationnelles (études corrélationnelles, longitudinales, transversales et cas-témoins), la littérature scientifique semble être en faveur d'un lien causal entre la consommation de cannabis et la présentation de psychose, et ce, même en tenant compte des variables confondantes[35]. Il a été démontré cliniquement que la consommation de cannabis induirait des symptômes psychotiques éphémères et légers. Concernant les effets chroniques et à long terme, une revue systématique d'études longitudinales a démontré une incidence accrue de psychose chez les personnes ayant consommé du cannabis (OR : 1,41, IC

95%=1,20-1,65). De plus, on observe une relation dose-réponse puisque les effets psychotiques seraient plus prononcés chez les personnes consommant d'importantes quantités [36]. Il a aussi été démontré que la consommation de cannabis serait reliée à l'apparition de symptômes psychotiques trois ans plus tôt [37] chez les sujets prédisposés à développer des symptômes psychotiques. Dans le cas de la schizophrénie, le lien causal demeure incertain. Une des hypothèses émises est que le cannabis pourrait promouvoir le développement de la schizophrénie chez certaines personnes génétiquement prédisposées[38]. Toutefois, la consommation de cannabis ne semble pas influencer la prévalence de schizophrénie dans la population. Par exemple, en 1995, une étude avait démontré que la prévalence de la schizophrénie était plutôt stable et même en légère diminution, malgré une augmentation dans les décennies précédentes de la consommation de cannabis [39].

Risque de suicide

La tendance actuelle dans la littérature scientifique semble supporter le fait que la consommation chronique de cannabis soit un facteur de risque pour la *suicidalité* (*suicidality*), définie dans cette étude par des idées suicidaires, des tentatives de suicide et des décès suite au suicide. Cependant, la littérature sur le sujet est encore en développement et ses résultats semblent présenter de l'hétérogénéité ainsi qu'un biais de publication. Les idées suicidaires dans un contexte de consommation de cannabis aigu ont peu été étudiées et les résultats sont peu concluants. En effet, selon une méta-analyse [40], une seule étude a été en mesure de démontrer la relation entre l'usage aigu de cette drogue et les idées suicidaires, alors

¹ Ces études comportent cependant plusieurs limites, notamment dû au fait que les grands consommateurs de cannabis sont souvent poly-toxicomane.

qu'une autre étude a démontré un risque diminué suite à une telle consommation. En règle générale, les études semblent indiquer une relation nulle ou non statistiquement significative entre l'exposition au cannabis et le risque d'idées suicidaires. Toutefois, la consommation intensive de cannabis corrèlerait avec une incidence augmentée du risque d'idées suicidaires ou de tentatives de suicide [40].

Troubles bipolaires, anxiété et dépression

Pour ce qui est des symptômes maniaques, une méta-analyse a démontré une relation significative entre les exacerbations de ces symptômes suite à la consommation de cannabis. En effet, le cannabis pourrait aggraver la progression de la maladie bipolaire en raison de l'augmentation de la sévérité et de la fréquence des symptômes maniaques. De plus, ces résultats indiquent un risque trois fois plus élevé de développer des symptômes maniaques chez les consommateurs de cannabis en comparaison avec la population générale. La durée de consommation semblerait être reliée à la durée des phases maniaques [41]. En ce qui concerne l'anxiété, selon une méta-analyse, il existe une relation positive entre la consommation de cannabis, indépendamment de la dose, et l'anxiété. La relation identifiée demeure faible, mais persiste même après ajustement en fonctions des variables confondantes. Le risque de développer des troubles de dépendance nécessitant un traitement serait plus élevé chez les personnes diagnostiquées avec de l'anxiété ($OR = 1.68$, $95\% CI: 1.23-2.31$). Par ailleurs, la consommation de cannabis pourrait exacerber les symptômes d'anxiété déjà

présents. La consommation de cannabis lors des premières utilisations pourrait causer des symptômes cliniques anxieux temporaires sans pour autant mener à un diagnostic d'anxiété, alors que chez un consommateur avec une dépendance, ces symptômes sembleraient se présenter lors d'un sevrage [42]. Quant à la dépression, la méta-analyse conduite par Moore et al. [36] a démontré une relation entre la consommation de cannabis et la dépression ($OR = 1.49$, $95\% CI: 1.15, 1.94$), celle-ci étant plus faible en comparaison la psychose.

Cependant, le fait que la marijuana soit illégale empêche de dresser un tableau complet de ses méfaits et de les comparer à ceux associés à la consommation d'alcool, de tabac ou d'autres substances psychoactives [1].

Santé mentale – en bref:

- Le cannabis induit des effets aigus sur de nombreux marqueurs des fonctions cognitives selon un effet dose-dépendant.
 - o Toutefois, les effets néfastes du cannabis tendent à se résorber avec le temps.
 - o Certaines lacunes pourraient persister chez les grands utilisateurs qui consomment de manière régulière pendant plus de 10 ans et chez les consommateurs qui débutent dans l'adolescence.
- Les consommateurs de cannabis sont plus à risque de développer des épisodes psychotiques et ce risque est proportionnel à la quantité consommée.
- Le risque d'idées suicidaires et de tentatives de suicide semble être augmenté par la consommation de cannabis.

- La consommation de cannabis semble augmenter le risque de développer des symptômes maniaques ainsi que la gravité de la maladie bipolaire.
- Il semble avoir une relation entre la consommation de cannabis et le développement de l'anxiété.
- Le risque de faire un épisode dépressif semble augmenté avec la consommation de cannabis.

La dépendance au cannabis

Avant de débiter la discussion sur la dépendance au cannabis, il faut définir la dépendance dans ce contexte tel que proposée par la dernière revue sur la dépendance du cannabis par Curran et ses collègues, publiée dans la revue Nature Neuroscience en 2016. [43]

« ...an acquired, chronic, relapsing disorder that is characterized by a powerful motivation to continually engage in an activity despite persistent negative consequences. Addictive drugs can all cause similar changes to brain circuits underpinning reward, salience, impulsivity, compulsivity, learning and memory, although these changes differ according to class of drug (including cannabis). »

Qu'est-ce que la dépendance au cannabis ?

D'après la classification du DSM-V [49], l'abus du cannabis et la dépendance au cannabis sont regroupés pour définir le critère du « trouble de l'usage du cannabis » (TUC). Le TUC mène à une détresse cliniquement significative, survenant à l'intérieur d'une période de 12 mois avec au moins deux

symptômes accompagnateurs, tel que défini dans le DSM-V. Contrairement à la croyance populaire, la dépendance au cannabis est un phénomène courant. Le syndrome spécifique du sevrage au cannabis est reconnu et celui-ci affecterait 50 % des usagers lors de la cessation [43];[50]. Les symptômes sont le « *craving* », les troubles du sommeil, les cauchemars, la colère, l'irritabilité, la dysphorie et la nausée [51]. Pendant le sevrage au THC, il y a une augmentation associée de la corticolibérine (CRF : corticotropine-releasing factor) dans l'amygdale, augmentation qui est également vue dans les cas de sevrage aux autres drogues d'abus, telles que l'alcool, la nicotine, les psychostimulants et les opiacés [52];[53]; [54].

L'usage du cannabis et autres drogues : « effet d'escalade »

Le THC engendre un état de d'euphorie et les usagers rapportent le désir d'en consommer davantage après chaque consommation[55]. De plus, le cannabis contenant un haut taux du THC – qui devient de plus en plus courant – augmenterait la demande de traitement de la dépendance au cannabis [56] [57]. Le CBD jouerait également un rôle dans la dépendance au cannabis. En effet, puisque le CBD n'influence pas l'euphorie engendrée par le cannabis[58]; [59];[60], certaines études suggèrent que le CBD pourrait protéger contre la dépendance [58];[61].

Plusieurs études sur les animaux ont été effectuées afin de modéliser le développement de la dépendance au cannabis. Les expériences chez le rat ont démontré que la récompense au THC est

dose-dépendante. Toutefois, cet effet suit une courbe en forme de U inversé [43]. L'administration d'une faible dose de THC augmente la réponse dans le paradigme d'autostimulation intracrânienne [62], tandis qu'une haute dose diminue une telle réponse [63]; [64]. Ce schéma de récompense est vu chez l'homme, qui préfère le cannabis aux produits extrêmement puissants (tels que les agonistes synthétiques du CB1) [43];[65];[66]. D'autre part, l'antagonisme du CB1 produit l'effet opposé, bloquant les effets de récompense de basse dose des agonistes et prévenant les effets adverses de haute dose de l'agoniste CB1[43]. De plus, l'usage chronique du cannabis peut dérégler le système d'eCB. Le CB1 est régulé à la baisse chez les usagers chroniques, expliquant le développement d'une tolérance au THC. Toutefois, cette capacité de régulation est récupérée après quelques semaines d'abstinence [67];[68]. Il faut également noter que l'exposition au THC bloquerait la plasticité médiée par l'eCB dans le noyau accumbens et dans la voie hippocampale [69];[70];[71], qui peut affecter la voie de la récompense. De plus, les usagers chroniques du cannabis ont un plus bas taux d'endocannabinoïdes dans leur liquide cérébrospinal [72]. Les études portant sur l'usage chronique chez le rongeur démontrent une augmentation de la clairance par les enzymes d'eCB [73];[74];[75]. À cause du rôle majeur du système eCB dans la modulation de neurotransmission des aires de la récompense du cerveau, un déséquilibre dans le système d'eCB jouerait un rôle dans le développement de la dépendance.

Le principal modèle expliquant la dépendance serait l'hypothèse de la dopamine. Selon cette dernière, le développement de la dépendance est médié par un changement dans le

signalement de la dopamine qui affecterait le circuit de récompense mésolimbique [76];[77]. Des études ont démontré que le système eCB joue un rôle dans la modulation du signalement de la dopamine. De plus, les études d'imagerie nucléaires (TEP) chez l'homme ont montré que le THC augmente la concentration de la dopamine dans le striatum [78]. Il fut également illustré que les agonistes CB1 (incluant le THC) augmentent le taux de déclenchement des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale et, chez le rongeur, ils augmentent la libération de la dopamine dans les aires mésolimbiques, tel que le nucleus accumbens [79];[80];[81]. Toutefois, l'usage chronique du cannabis chez l'homme semble engendrer uniquement des anomalies modestes associées à la dopamine à long terme. De plus amples recherches seront nécessaires afin d'expliquer les mécanismes de la dépendance du cannabis [82];[43].

La génétique de la dépendance du cannabis

À cause de la nature complexe du développement de la dépendance, il est difficile de distinguer les gènes impliqués dans le TUC. De plus, des études menées sur des jumeaux suggèrent « que l'implication génétique compte pour 55 % de la vulnérabilité à la dépendance au cannabis, avec des facteurs environnementaux partagés et non partagés comptant pour les proportions beaucoup moins importantes (17,5 % et 27,5 %, respectivement) » [83];[43]. Les études ont identifié de multiples gènes candidats possiblement impliqués dans le TUC tels que le CNR1 (gène récepteur de CB1), le CNR2 (le gène CB2), la FAAH, la MAGL et de nouveaux gènes

récepteurs de cannabinoïde tels que le TRPV1 et le GPR55 [84]. Mises ensemble, les études suggèrent une influence complexe, à la fois polygénique et environnementale sur le développement de la dépendance au cannabis.

La dépendance au cannabis – en bref

- Contrairement à la croyance populaire, un syndrome spécifique du sevrage au cannabis est reconnu et affecte plus de 50 % des usagers lors de la cessation.
- Les études suggèrent qu'à la fois le THC et le CBD joueraient un rôle dans la dépendance au cannabis: le premier étant lié au développement de la dépendance et le second ayant possiblement un rôle protecteur contre la dépendance.
- L'usage chronique du cannabis peut dérégler le système endocannabinoïde.
- La littérature suggère une influence polygénique et environnementale sur le développement de la dépendance au cannabis.

Effets sur la santé physique

En 2012, les maladies attribuables à la consommation de cannabis au Canada auraient engendré au total une perte de plus de 66 000 années de vie ajustées pour l'incapacité [85]. Même si ce nombre n'est pas aussi important que pour d'autres substances, il doit être considéré dans la mise en place de politiques entourant le cannabis. Ces années perdues sont liées notamment au cancer du poumon qui peut être causé par la consommation de marijuana [86];[87]. En effet, la composition de la fumée inhalée lors de la consommation de marijuana semble

présenter des carcinogènes similaires à ceux de la fumée de cigarette de tabac [88]. Certaines études ne montrent pas d'augmentation de cancers des voies respiratoires chez les utilisateurs de marijuana, alors qu'une d'entre elles rapporte un risque d'apparition de carcinome ORL deux fois plus grand pour les consommateurs de cannabis (OR=2) :

« A Tunisian case-control study of 110 cases of hospital- diagnosed lung cancer and 110 community controls indicated an association of lung cancer with cannabis use (OR 8.2) that persisted after adjustment for cigarette smoking [...] cannabis use can increase the risk of myocardial infarction 4.8 times in the hour after use.» [34]

Les autres années perdues seraient liées en partie aux accidents de la route causés par l'influence du cannabis. Si les effets de la consommation de cannabis sur la conduite demeurent controversés, cette consommation combinée à une consommation d'alcool engendrerait un risque six fois plus élevé d'accidents au volant [89].

«The risk of motor vehicle accidents (relative risk 1.96) persisted after statistical adjustment in men. [...] Individuals with blood THC concentrations greater than 5 µg/mL had a higher accident risk (OR 6.6) than those without THC.» [34].

La concentration exacte de THC dans le sang qui prédispose à un accident reste toutefois à déterminer et de plus amples études devront être menées sur le sujet.

Par ailleurs, d'autres effets physiques ont été remarqués lors de la consommation de

cannabis. Les effets du cannabis sur les individus fumant cette drogue prennent environ 30 minutes pour se manifester et perdurent généralement de 2 à 4 heures suivant la consommation. Les individus peuvent manifester les symptômes physiques suivants : bouche sèche, yeux rouges, agitation et tachycardie. Les individus consommant le cannabis oralement peuvent présenter des symptômes différents, tels qu'une hypotension, une hypothermie et plusieurs autres manifestations psychiatriques [90]. Étant donné que la consommation du cannabis influencerait le débit cardiaque, ainsi que la tension artérielle, elle est déconseillée aux individus atteints de maladies cardiovasculaires.

Grossesse et cannabis

Les femmes qui consomment de la marijuana sont aussi plus enclines à consommer d'autres drogues et de l'alcool durant la grossesse. L'utilisation combinée de drogues et d'alcool lors de la gestation pourrait alors apporter des risques de malformations congénitales, ainsi que des troubles de développement embryonnaire et fœtal plus grands que ceux rapportés par l'usage du cannabis seul. Il faut aussi prendre conscience que même si l'organogenèse se déroule durant la période embryonnaire (les 8 premières semaines de gestation), le cerveau, lui, continue à se développer tout au long de la grossesse. Toute consommation de drogues, incluant le cannabis et l'alcool, peut donc affecter le développement neurologique du nourrisson.

Deux mécanismes semblent expliquer la consommation de cannabis lors de la grossesse. Premièrement, la majorité des

femmes souffrent de nausées et des vomissements durant la grossesse. Certaines d'entre elles consomment donc du cannabis afin d'éliminer ces symptômes et trouvent cette drogue très efficace. Par ailleurs, parmi les femmes consommant du cannabis lors de la grossesse, plusieurs continuent en réalité leur usage récréatif usuel, sans modifier leurs habitudes de vie. Bien que le cannabis ne soit pas reconnu comme une substance tératogène, plusieurs semblent négliger certains effets qu'entraînerait la consommation de cannabis sur le développement de l'enfant *in utero*.

De ce fait, plusieurs études ont fait état des effets négatifs potentiels de la consommation de cannabis durant la grossesse sur les mères et les nouveau-nés. Premièrement, des études effectuées sur des modèles animaux ont montré que le THC peut traverser le placenta et se retrouver dans la circulation foetale, mais à des concentrations moindres que celles retrouvées dans le sang de la mère. De plus, elles ont aussi démontré que le cerveau fœtal exprime des récepteurs cannabinoïdes, ce qui permet d'expliquer certains effets du cannabis sur le développement neurologique du nourrisson [91].

Une méta-analyse récente [92] révèle quelques effets néfastes de cette substance. Les résultats de ces études démontrent que les femmes qui consommaient du cannabis durant leur grossesse présentaient des risques plus élevés d'être atteintes d'anémie comparativement aux femmes enceintes qui n'en consommaient pas (OR = 1,36 : IC 95% : 1,10 à 1,69). De plus, ils ont remarqué que le poids à la naissance était diminué pour les nourrissons des mères ayant consommé le cannabis durant la gestation (OR = 1,77 : IC 95% 1,04 à 3,01; différence moyenne

pondérée (pMD) pour le poids à la naissance = 109,42 g : 38,72 à 180,12) en comparaison aux nourrissons non exposés au cannabis *in utero*.

Selon une étude [93], l'utilisation du cannabis durant la grossesse présenterait certains risques sur le développement neurologique de l'enfant, tant lors de la formation et croissance du cerveau durant la gestation, que lors de la maturation de ce dernier durant l'adolescence. Les nourrissons ayant été exposés au cannabis lors de la grossesse auraient de fortes chances de présenter des déficits neuropsychiatriques ou comportementaux, ainsi que des atteintes des fonctions exécutives.

Une récente étude [94] montre aussi d'autres effets intéressants concernant impact du cannabis sur les nourrissons :

- Diminution de la taille à la naissance (0,5 cm plus court ; 21,26cm).
- Diminution de la durée de la grossesse (27,78 semaines).
- Diminution du périmètre cranien.
- Différences subtiles dans les ondes de sommeil.
- Retards légers mesurés avec l'échelle d'évaluation comportementale néonatale de Brazelton.
- Retard dans le système visuel.

Cependant, l'étude demeure non-concluante sur plusieurs aspects. Malgré le fait que l'usage du cannabis par les femmes enceintes soit tout de même répandu, on ne dispose actuellement que d'informations générales concernant l'atteinte du cerveau de l'enfant et peu d'informations sur les effets de la consommation de cannabis durant l'allaitement sont disponibles. De ce fait, la

consommation de cannabis durant la grossesse devrait être fortement déconseillée chez les femmes enceintes ou désirant l'être.

Santé publique

Les conséquences psychosociales de la consommation de cannabis sont particulièrement mesurables chez l'adolescent. Une méta-analyse a identifié que l'âge de début de la consommation de cannabis était associé à la complétion des études secondaires, la poursuite d'études universitaires et la diplomation universitaire. Cette relation semble être liée au sexe, puisqu'elle était plus importante chez les personnes de sexe masculin [95]. Il a aussi été mis en lumière dans une revue de la littérature que la consommation de cannabis était associée à un faible niveau de scolarité, soient des résultats scolaires faibles, un haut taux d'absentéisme, une attitude négative par rapport à l'école et une performance scolaire diminuée. Les possibles mécanismes expliquant cette relation sont : un risque élevé de difficultés scolaires déjà présent chez les consommateurs, le syndrome amotivationnel, la diminution des capacités cognitives et le contexte social de cette consommation, dont l'affiliation avec des pairs qui rejettent l'école et l'adoption précoce de comportements adultes tels que le décrochage scolaire et les grossesses précoces. [96].

Usages médicaux

À ce jour, le cannabis n'est pas reconnu par Santé Canada ou par le Collège des médecins du Canada comme un médicament avec des usages clairement définis. En effet, on constate un manque criant de recherche concernant les dosages thérapeutiques et les possibles interactions médicamenteuses du cannabis, le tout compliqué par la nature erratique de la quantité de produits actifs biodisponible en fonction de la voie d'apport et de l'individu lui-même. Cependant, l'usage de cannabinoïdes synthétiques (*dronabinol*, *nabilone*, *nabiximol*), dont la biodisponibilité et le profil de toxicité ont été davantage explorés, est actuellement reconnu pour certains usages médicaux et la prescription de cannabis est autorisée à la discrétion du médecin.

Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NVIC)

Les principaux effets secondaires de plusieurs régimes de chimiothérapie, les nausées et vomissements, demeurent une problématique majeure dans la prise en charge des patients cancéreux malgré d'importants progrès dans les thérapies antiémétiques.

Originellement décrit vers la fin des années 70, l'usage de cannabinoïdes synthétiques a été démontré comme supérieur [97] aux antagonistes de dopamine dans le traitement des NVIC. Toutefois, très peu d'études les comparant aux antagonistes de 5-HT₃ (*ondansetron*, *granisetron*, etc.) ont été produites. Une étude randomisée [98] comparant le *nabilone* avec l'*ondansetron*, lorsqu'utilisé en combinaison avec la

dexaméthasone, n'a pas démontré de différence significative entre les deux ou une combinaison des deux. De plus, aucune étude ne compare l'usage de cannabinoïdes avec les thérapies de première ligne pour les NVIC sévères, incluant l'usage d'un inhibiteur du récepteur NK1 (*aprepitant*, *fosaprepitant*, etc.), et aucune étude contrôlée ne compare l'usage du cannabis avec ceux des antiémétiques dans le contexte de la NVIC. Une étude [99] comparant l'usage du cannabis avec l'*ondansetron* dans un contexte de nausées induites chez des sujets sains démontre un effet significatif pour le contrôle de la nausée, mais tout de même inférieur à celui de l'*ondansetron*. De plus, les principaux enjeux de l'usage des cannabinoïdes et du cannabis sont les effets secondaires indésirables compatibles avec l'intoxication au cannabis (somnolence, euphorie, perte d'équilibre, etc.).

Actuellement, les recommandations en vigueur n'incluent pas les cannabinoïdes [100] ou les relèguent à des agents de 3^e ligne [101], après l'échec d'une trithérapie (antagoniste de 5-HT₃, corticostéroïde et inhibiteur de NK1) et l'ajout d'un 4^e médicament. La prescription de cannabis pour les patients demeure à la discrétion du médecin et n'est qu'à considérer dans le cas de nausées réfractaires après avoir considéré la prescription de cannabinoïdes synthétiques [102].

De plus, chez les usagers chroniques [103] de cannabis, un syndrome d'hyperémèse [104] a été décrit comme effet secondaire tardif de la consommation de cannabis. Ce syndrome, caractérisé [105] par des épisodes courts et cycliques de douleurs abdominales et de vomissements fréquents soulagés par des douches ou des bains chauds, est

relativement peu compris, mais serait possiblement lié à la bioaccumulation [106] de métabolites toxiques du cannabis chez les utilisateurs chroniques.

L'usage thérapeutique du cannabis devrait donc être réservé aux patients ayant un échec de réponse ou une intolérance aux thérapies existantes.

Douleur neuropathique

L'une des avenues de recherche les plus intéressantes pour le cannabis et les cannabinoïdes est son potentiel effet en tant qu'agent analgésiant. En effet, chez des modèles animaux, les cannabinoïdes ont démontré un effet anti-nocicepteur qui est similaire à celui des opiacés, mais tout de même indépendant des opiacés endogènes. Cet effet d'analgésie est pourtant difficile à reproduire chez les humains. Néanmoins, le cannabis représente une piste intéressante pour les douleurs neuropathiques qui sont déjà rendues chroniques selon les quelques études randomisées qui ont été effectuées à ce niveau.

Une étude randomisée à double insu [107] composée de 38 participants non naïfs au cannabis a mis en évidence une réduction statistiquement significative de la douleur neuropathique centrale et périphérique suite à l'inhalation de cannabis. Les patients de cette étude avaient des douleurs neuropathiques d'étiologies diverses, incluant des causes centrales, comme la sclérose en plaques ou une section de la moelle épinière, et des causes périphériques, tels le diabète ou la transection neuronale. Les patients ont continué à prendre leurs médicaments analgésiques usuels lors de cette étude, ce qui

inclut selon les cas des opioïdes, des anticonvulsivants et des anti-inflammatoires non stéroïdiens. En plus de mettre en évidence le potentiel analgésiant du cannabis inhalé, cette étude illustre qu'un effet de plateau d'analgésie se produit à partir d'une certaine concentration de cannabinoïdes, au-delà de laquelle une augmentation subséquente de dose de cannabis n'entraîne aucune diminution parallèle de la douleur. En contre-partie, les effets secondaires nuisibles, incluant la confusion et la sédation, étaient clairement dose-dépendants. Une autre étude [108] effectuée par cette même équipe, également de type randomisé à double insu avec cross-over, mais cette fois-ci avec du cannabis vaporisé plutôt que fumé, a démontré que le nombre de sujets requis pour soulager la douleur d'un participant de 30% (number needed to treat, NNT) était de 3.2 pour le cannabis vaporisé à faible dose. Ce NNT est donc comparable à celui des analgésiques traditionnellement utilisés pour la douleur neuropathique, et démontre encore une fois qu'une dose non intoxicante de cannabis peut fournir une analgésie adéquate.

En termes de sa compatibilité avec d'autres analgésiques, il a été démontré dans une étude [109] sur des participants sous régime d'analgésie de morphine ou d'oxycodone, que d'ajouter du cannabis inhalé entraîne une diminution de 27% de la douleur chez ces patients. Cet ajout n'a cependant eu aucun effet au niveau des concentrations plasmatiques d'opioïde, ce qui traduit l'absence d'interaction entre ces deux analgésiques. En bref, le cannabis n'a pas augmenté les risques de surdose aux opioïdes, mais a été capable de diminuer la douleur chez ces patients et pourrait alors

représenter une analgésie sécuritaire en supplémentation aux opioïdes.

Le cannabis est donc une substance thérapeutique prometteuse comme analgésiant en clinique, de par sa capacité à réduire l'intensité des douleurs chroniques réfractaires aux autres traitements, sa possibilité d'être couplé de manière sécuritaire aux opioïdes et finalement son potentiel de réduire les doses d'opioïdes requises pour atteindre une analgésie acceptable. De plus, malgré des effets neurocognitifs plus prononcés avec des doses plus élevées de cannabis, il a été démontré qu'une dose inférieure au seuil des effets indésirables était suffisante pour soulager la douleur et qu'une plus haute dose de cannabis ne diminuait pas l'intensité de la douleur. Ceci distingue le cannabis des autres analgésiques neuropathiques traditionnels et en fait une avenue thérapeutique prometteuse.

Contre-indications

Douleur aiguë

Malgré des signes encourageants sur des modèles animaux [110], très peu d'études ont été conduites sur l'effet analgésiant du cannabis pour la douleur aiguë chez les humains et les résultats de celles-ci demeurent peu encourageants. En effet, une efficacité notable pour certains types de douleurs chroniques a été démontrée, mais ceci ne semble pas être reproductible pour les douleurs aiguës. Les études qui ont été faites sur des êtres humains semblent plutôt montrer un effet analgésiant négligeable pour les cannabinoïdes seuls et laissent croire à un possible effet synergétique [111] en combinaison avec les opiacés, mais qui est loin des résultats observés chez des animaux.

Cependant, une étude [112] faite avec du cannabis inhalé démontrerait des effets plus significatifs avec une corrélation dose-réponse pour le cannabis seul. Toutefois, l'effet antinociceptif demeure moindre en comparaison aux thérapies présentement disponibles et l'effet serait d'une durée limitée.

De plus, il semble que dans certains cas, le cannabis aurait un effet hyperalgique pour certains types de douleur. Ceci n'est cependant pas décrit de manière constante dans toutes les études. Il reste à voir si des études futures corroborent le phénomène.

Finalement, comme dans le cas des douleurs chroniques, un problème primordial dans l'usage du cannabis comme analgésiant est la fréquence et l'intensité de ses effets secondaires, d'autant plus que ceux-ci semblent perdurer plus longtemps que l'effet analgésiant du cannabis. En considérant ceci, l'usage de cannabinoïdes ou du cannabis comme médication antidouleur en phase aiguë n'est pas recommandé, tant en monothérapie qu'en co-analgésie avec un opiacé.

Prise en Charge de patients

En tant que professionnel de la santé, il est de notre responsabilité de savoir comment réagir face aux troubles ou maladies qui découlent de la consommation de cannabis, incluant le syndrome amotivationnel, les troubles anxieux menant potentiellement à la violence, les troubles dépressifs, les troubles

psychotiques, l'évolution vers la polytoxicomanie (surtout en transition vers l'héroïne) et la dépendance physique et psychologique. L'intoxication et la dépendance seront l'objet de la prochaine section sur la prise en charge des patients consommateurs.

Patients intoxiqués

Définition de l'intoxication

Selon le DSM-V [49], une intoxication au cannabis se décrit selon les critères suivants :

- A. Utilisation récente de cannabis
- B. Changements comportementaux ou psychologiques problématiques et cliniquement significatifs (ex. coordination motrice altérée, euphorie, anxiété, altération temporelle, jugement altéré, isolement social) qui se sont développés durant, ou rapidement après, l'utilisation de cannabis
- C. Deux (ou plus) des signes et symptômes suivants se développant dans les 2 heures suivant l'utilisation de cannabis :
 - 1. Conjonctives rouges
 - 2. Appétit augmenté
 - 3. Bouche sèche
 - 4. Tachycardie
- D. Les signes et symptômes ne sont pas attribuables à une autre condition médicale et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble de santé mentale, incluant l'intoxication à une autre substance.

Spécifier si :

Avec perturbations perceptuelles : Hallucinations avec maintien du contact à la réalité ou illusions auditives, visuelles ou tactiles qui se présentent en l'absence de délirium.

Signes et symptômes de l'intoxication aiguë au cannabis

Il est rare que l'intoxication au cannabis soit la plainte principale d'un patient adolescent ou adulte, car il s'agit souvent d'un effet recherché de façon volontaire. Néanmoins, certains patients consulteront pour des problèmes comportementaux ou psychologiques (crise de panique, psychose, agitation, etc.) ou alors pour une hyperémèse associée à la consommation de cannabis [113]. Une seconde partie des consultations provient des conséquences de la méthode de consommation, soit le bronchospasme ou le pneumothorax associé et, plus rarement, l'angine [114]. Dans la population adulte, les symptômes sympathicomimétiques tels que la tachycardie et l'hypertension prédominent. On note aussi les symptômes comportementaux tels que l'euphorie, la paranoïa, l'agitation et l'anxiété [114] [115].

Chez la population pédiatrique, l'intoxication au cannabis peut représenter en soi la plainte principale, souvent causée par une ingestion accidentelle d'aliments contenant de hautes doses de THC. Les symptômes neurologiques sont souvent au premier plan chez les enfants, soit l'ataxie, la somnolence, l'hyperkinésie, le coma et la détresse respiratoire [114].

Diagnostic de l'intoxication aiguë au cannabis

L'intoxication au cannabis est d'abord un diagnostic clinique, construit à partir des signes et symptômes et surtout de l'histoire racontée par le patient. Chez les enfants, il est parfois plus difficile d'obtenir une histoire claire (de la part de l'enfant, tout comme de

l'adulte qui l'accompagne). Considérant les symptômes peu spécifiques, il est parfois nécessaire de faire un dosage du THC carboxylase urinaire. [114]

Dose d'intoxication sévère ou mortelle

Au sein de la population adulte, les réactions sévères telles que l'hypotension orthostatique, le délirium, les attaques de panique et les myoclonies peuvent se produire à des doses $> 7.5 \text{ mg/m}^2$ de THC, alors que la psychose survient habituellement à des doses plus élevées. Il est à noter qu'une intoxication sévère est rare et qu'il faut toujours considérer la possibilité d'une co-intoxication nécessitant le dosage d'autres drogues de rues.[114]. Une étude estime que la dose mortelle administrée par voie intraveineuse chez l'humain est de 30 mg/kg . Il est à noter qu'au Canada, aucun cas d'intoxication mortelle n'a été signalé à ce jour. [113]

Une petite étude de cohorte sur moins de cinquante enfants, portant sur la prise en charge des patients, a démontré qu'une dose $< 3,2 \text{ mg/kg}$ de THC ne menait qu'à l'observation ou à des interventions minimales, alors que des doses allant jusqu'à 13 mg/kg pouvaient mener à l'admission aux soins intensifs [114], en raison des symptômes engendrés, tels l'apnée, bradycardie, cyanose et hypotonie [115].

Prise en charge de l'intoxication aiguë chez les adolescents et les adultes

La plupart des symptômes de l'intoxication aiguë au cannabis se résorbent en quelques

heures et ne nécessitent pas d'admission hospitalière.

La première étape de la prise en charge de patients intoxiqués vise la réassurance. Certaines techniques peuvent favoriser la résolution rapide des symptômes désagréables : adopter une position confortable, aller à l'extérieur, prendre une douche chaude, boire et manger. Lorsqu'une personne se présente en crise de panique ou en état psychotique, il devient primordial d'utiliser une voix détendue, de choisir un endroit calme et d'aider la personne à respirer en l'invitant à suivre un rythme lent [116]

Dans un second temps, les différentes conséquences aiguës sévères citées ci-dessus doivent toutes être évaluées et traitées comme des entités cliniques individuelles[114]. Par exemple, une douleur angineuse causée par la marijuana, quoique rare, nécessite la prise en charge usuelle du syndrome coronarien aigu. L'administration d'oxygène et une décompression par aiguille, si nécessaire, sont conseillées pour la prise en charge d'un pneumothorax. Une exacerbation d'asthme causée par l'inhalation de la fumée de cannabis nécessite l'administration d'agonistes beta-2 en inhalation. Le syndrome d'hyperémèse au cannabis est souvent causé par une consommation chronique et les symptômes s'amenuisent typiquement par la prise d'une douche chaude. L'ingestion de charbon activé afin de procéder à une décontamination gastro-intestinale après avoir ingéré du cannabis est déconseillée. [114]

Le délirium, l'anxiété ou l'agitation prolongée peuvent nécessiter une hospitalisation et parfois l'administration de benzodiazépines

courte action ou d'antipsychotiques. Les personnes qui éprouvent des réactions psychotiques devraient cesser de consommer du cannabis ou des cannabinoïdes immédiatement et consulter rapidement un médecin ou un psychiatre [113]. Il est important de s'enquérir du bien-être et de l'état d'esprit des patients, afin de dépister un trouble d'utilisation de substance ou un trouble de l'humeur, car derrière une consommation abusive se cache parfois un appel à l'aide.

Prise en charge de l'intoxication aiguë chez les enfants

Une intoxication aiguë chez l'enfant nécessite une attention particulière et un contrôle plus serré de la symptomatologie. Il est d'abord conseillé de consulter un centre antipoison. Si le patient est asymptomatique ou présente des symptômes de faible intensité, une simple observation pour 4 à 6 heures après l'ingestion peut s'avérer suffisante. Toutefois, si le patient présente des symptômes neurologiques sévères, comme cités ci-dessus, une admission intra-hospitalière devient nécessaire. La dépression du système nerveux central causée par la consommation de cannabis engendre une léthargie et possiblement le coma. L'objectif est donc l'évaluation des voies aériennes et le maintien de l'ouverture des voies respiratoires. Le coma dure typiquement de 1 à 3 jours et se résorbe complètement. Il est important de doser le glucose sérique pour éliminer une hypoglycémie. De plus, si l'enfant démontre des stigmates d'intoxication aux opioïdes, la *naloxone* peut être administrée (à noter qu'elle ne renversera pas l'intoxication unique au cannabis). Lors d'une co-intoxication (ex. cocaïne), l'enfant peut

présenter des crises convulsives, qui doivent être traitées par des benzodiazépines en première ligne. Ce traitement est également utilisé pour traiter la dysphorie sévère, conséquence clinique rare de l'intoxication aiguë au cannabis. Il est important de soupçonner des conditions d'abus ou de négligence chez les enfants se présentant pour intoxication à la marijuana, qu'elle soit accidentelle ou non, et de faire une déclaration aux services de protection de la jeunesse [114].

Patients dépendants et sevrage

La dépendance au cannabis est identifiée dans le DSM V [49] comme « trouble de l'usage du cannabis ». La définition de ce trouble se base sur quatre catégories de symptômes. La première est une envie intense de consommer, menant à une réduction du contrôle sur la consommation du cannabis, impliquant un conditionnement classique par l'activation des structures de récompense du cerveau. Ensuite, il y a l'altération du fonctionnement social par le cannabis, tel que l'incapacité d'aller au travail ou l'abandon de certaines activités sociales afin de consommer. Puis, il y a la consommation risquée de la substance, c'est-à-dire que le patient n'arrête pas sa consommation, bien qu'il sache que celle-ci lui nuit. Finalement, les critères pharmacologiques sont le dernier groupe, incluant le concept de tolérance [49], abordé plus tard. Il est à noter que ce ne sont pas toutes les catégories de critères qui doivent être présents pour effectuer le diagnostic [117].

La dépendance est un problème que l'on retrouve majoritairement chez les consommateurs adultes, mais qui est également présent chez les adolescents. En France, la fréquence de dépendance au cannabis se situerait entre 33% et 50% de la population totale de consommateurs. [118]

En ce qui a trait à la dépendance psychologique, tout commence par le circuit dopaminergique, plus communément appelé le circuit de récompense [118]. La consommation procure donc du plaisir au consommateur, ce qui l'incite à consommer davantage. Dans un second temps, la dépendance physique s'expliquerait par l'apparition de symptômes somatiques de sevrage lors de l'arrêt de l'effet du THC sur les récepteurs CB1, qui découle de la modification de la voie de signalisation de l'adénylate cyclase au niveau du cervelet.

La première chose à faire en ce qui a trait au traitement et à la prise en charge de ces patients est de les inciter à consulter en cas de problèmes. En 1999, une étude a montré que la majorité des jeunes ne croyaient pas l'aide psychologiques et médicale nécessaire, même après avoir échoué à plusieurs reprises d'arrêter leur consommation [119].

En se basant sur 15 ans de recherche multidisciplinaire en optimisation des stratégies d'interventions [120], on estime que l'accessibilité à plusieurs ressources différentes (école, centres jeunesse, réseaux publics, privés et/ou communautaires) est ce qu'il y a de plus bénéfique. Ces ressources peuvent permettre autant des interventions de première ligne soit la prévention primaire, l'accès à l'information et le dépistage, que de deuxième ligne par la prévention secondaire et tertiaire. En effet, selon Karine Bertrand,

dans son document *“Intervenir auprès des jeunes et de leur entourage dans les Centres de réadaptation pour personnes alcooliques et toxicomanes: pratiques gagnantes et offre de service de base”*, la plupart des patients suivis pour trouble d'usage du cannabis utilisent plus d'une ressource. [121] Il est donc impératif d'établir un réseau incluant tous ces services et utilisant un langage et des outils communs. L'interdisciplinarité demeure la clé du succès dans ce type d'interventions. Les études évaluatives portant sur les « communautés thérapeutiques » ont d'ailleurs montré des améliorations statistiquement significatives quant à plusieurs sphères de la vie du consommateur, telles que la consommation des drogues autres que l'alcool, la situation sociale et judiciaire, la délinquance et l'image de soi. [122]

Plusieurs thérapies se sont avérées efficaces pour les patients ayant un trouble d'usage du cannabis, en particulier la thérapie motivationnelle et la thérapie cognitivo-comportementale, qu'elle soit individuelle ou familiale. Une étude montre que le taux de rémission, c'est-à-dire l'arrêt complet de consommation après un suivi de 9 mois, est similaire d'une thérapie à l'autre, variant autour de 24% [123] Cependant, les auteurs affirment que pour une clientèle vulnérable, telle que les patients « sans domicile fixe », une approche motivationnelle serait davantage à prioriser [124]. Pour les autres cas, faire appel à différentes stratégies combinées rendrait la prise en charge plus efficace [125].

À travers ces thérapies, le médecin doit s'assurer d'examiner les expériences antérieures du patient, agir à plusieurs niveaux (famille, amis, communauté) et

réévaluer le patient à maintes reprises afin d'assurer qu'il est bien suivi et que le programme d'intervention choisi correspond à ses besoins. [125]

De plus, il est important d'aborder le volet pharmacologique comme possibilité thérapeutique de la consommation excessive du cannabis. Le *Buspirone*, un anxiolytique utilisé dans le traitement de l'anxiété, s'est avéré efficace afin d'inhiber l'envie irrésistible de consommer, ainsi que l'irritabilité et les symptômes dépressifs associés au sevrage. C'est d'ailleurs à ce jour le seul médicament prouvé efficace dans le traitement de la dépendance au cannabis [126].

La dépendance physique à la marijuana, bien que moins forte et récurrente que la dépendance physique à d'autres drogues, tels les opiacés ou la cocaïne, est bien réelle. En fait, le sevrage du cannabis est une entité clinique qui est beaucoup plus commune qu'on ne le croit. Parmi les patients qui disent avoir consommé le cannabis de façon régulière à un moment de leur vie, environ 33% ont signalé des symptômes de sevrage. Cependant, plusieurs ne viennent pas consulter, puisque leurs symptômes ne sont pas assez sévères pour qu'ils considèrent la nécessité d'aide médicale.

D'après le DSM V [49], le sevrage du cannabis est défini comme étant un arrêt de l'utilisation du cannabis, qui a été massive et prolongée. Il se présente par au moins trois des symptômes psychosomatiques suivants : l'irritabilité (incluant aussi la colère et l'agressivité), l'anxiété, les troubles du sommeil (jusqu'à 30 jours), la diminution de l'appétit ou la perte de poids, la fièvre, l'hypothymie, et par au moins un symptôme

physique parmi les suivants: douleurs abdominales, instabilité/tremblements, sueurs, fièvre, frissons ou céphalées. Les signes et symptômes doivent également induire une souffrance cliniquement significative, ainsi qu'une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans tout autre domaine important. Finalement, les diagnostics différentiels doivent être évalués et exclus. En plus de ces symptômes diagnostiques, les patients en sevrage du cannabis peuvent ressentir, plus tardivement, fatigue, bâillements, troubles de concentration et périodes de recrudescence de l'appétit et d'hypersomnie.

Ces symptômes commencent en général dans les 24-72h suivant l'arrêt et sont à leur apogée après une semaine d'arrêt. Ce pic dure environ une à deux semaines. Les symptômes causés par le sevrage peuvent être diminués par des stratégies médicamenteuses ou comportementales. Il est à noter que le pronostic des gens qui ont recours à ces stratégies est également amélioré. Le médecin doit donc chercher à offrir les deux types de stratégie au patient.

Une étude a conclu qu'une prise orale de THC, à laquelle on pourrait ajouter un agoniste alpha-adrénergique, tel que le *lofexidine*, ainsi que des antagonistes des récepteurs CB1[126] (pas encore disponible sur le marché), diminuerait les symptômes de sevrage. Cependant, ce traitement va à l'encontre du but recherché, c'est-à-dire l'arrêt de la consommation exagérée du cannabis. Un soulagement individuel des symptômes peut également être fait par la médication [126]. De plus, il est recommandé de diriger le patient vers les thérapies non pharmacologiques discutées plus haut, afin de traiter la dépendance psychologique.

Prise en charge – en bref:

Patients souffrant d'intoxication :

- Tout d'abord rassurer le patient, en parlant d'une voix détendue et installer la personne dans un endroit calme.
- Chaque conséquence aigue de l'intoxication (douleur angineuse, bronchospasme, pneumothorax, etc.) doit être adressée comme en entité clinique en soi.
- Si le patient est en délirium ou agité, des benzodiazépines de courte action ou des antipsychotiques sont indiqués.

Dans les cas pédiatriques :

- Si les symptômes sont modérés, une simple observation de 4-6h est suffisante.
- Dans les cas sévère, allant jusqu'au coma, la priorité est d'hospitaliser le patient et de maintenir les voies respiratoires ouvertes.

Patients dépendants et sevrage :

- La prise en charge d'un patient dépendant est multifactorielle, passant par des thérapies motivationnelles et cognitivo-comportementales, la pharmacologie (le *Buspirone*), et le traitement symptomatique des symptômes de sevrages.

Populations vulnérables

Les potentiels effets délétères de l'utilisation de la marijuana apparaissent surtout dans un contexte de pratiques à risque (ex. utilisation fréquente, produits contenant de hautes doses de THC, conduite automobile sous l'effet de la drogue) et chez les consommateurs à risque (ex. enfants, adolescents). Ainsi les recommandations concernant les populations vulnérables doivent se développer en considérant ces deux aspects, ainsi que l'impact de l'usage du cannabis sur les sphères sociales, scolaires, professionnelles et financières.

La décriminalisation ou la légalisation de la consommation récréative de marijuana ont été associées à une hausse de l'ingestion accidentelle chez les enfants. Par exemple, au Colorado, une augmentation de 34% a été notée. De plus, une augmentation du nombre d'hospitalisations chez les enfants a été démontrée, mais le nombre absolu demeure de petite taille. [114]

L'utilisation fréquente et persistante de marijuana débutant tôt à l'adolescence peut se développer en une dépendance lors de la vie adulte. On dit qu'un ratio de 1 personne sur 9 développera une dépendance, cette proportion augmenterait à 17% si la consommation débute à l'adolescence et à 25-50% si la consommation est journalière. [113]

Une étude de cohorte composée de plus de 1 000 enfants, suivis dès leur naissance jusqu'à l'âge de 26 ans, a rapporté un risque trois fois plus élevé de troubles psychotiques chez ceux ayant consommé du cannabis et a laissé entendre que l'exposition au cannabis parmi les adolescents vulnérables sur le plan

psychologique devrait être fortement déconseillée. [113]

La prise en charge est donc une partie intégrante de la santé publique et nécessite une législation adéquate afin d'éviter les effets délétères de la consommation de cannabis sur les populations à risque. Voici un résumé des quelques recommandations élaborées par le groupe de travail canadien à cette fin:

1. Âge minimal pour l'achat: La science indique que le cerveau finit de se développer vers 25 ans, ce qui serait un âge limite adéquat. Par contre, il peut être plus pratique légalement de coordonner l'âge minimal avec celui pour l'achat d'alcool et de tabac.
2. Restrictions publicitaires : Exiger des fournisseurs l'apposition d'une alerte à la santé telle que déjà pratiquée pour l'industrie tabagique.
3. Taxes et prix : Les produits du cannabis doivent être associés à un prix et une taxation adéquate soit un montant permettant de décourager la population à la consommation sans être trop élevé, car cela pourrait encourager le développement du marché noir.
4. Restriction sur le produit : Établir une limite de teneur en THC des produits de cannabis et interdire les produits à teneur plus élevée.
5. Restriction des produits dérivés (ex. produits comestibles, bonbons, crème)
6. Limitation de la quantité de possession personnelle
7. Limitation sur les lieux de vente
8. Restriction des lieux de consommation
9. Interdiction de consommation et conduite automobile

Conclusion

Le cannabis est donc une drogue qui possède plusieurs vertus, notamment au niveau du traitement de la douleur chronique et des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. Néanmoins, le cannabis demeure une drogue, qui comporte plusieurs effets délétères sur la santé, en particulier au niveau du développement du cerveau et des risques de psychoses associés. De plus, il ne faut pas oublier que la forme inhalée du cannabis comporte des risques de santé au niveau respiratoires (bronchites chroniques, MPOC),

Avec la légalisation éminente du cannabis, on pourrait s'inquiéter du risque d'une augmentation de la consommation chez la population en général. Toutefois, les exemples internationaux, tels les Pays-Bas, semblent démontrer qu'une décriminalisation des drogues douces n'entraîne pas une augmentation de la consommation par habitant. (*document comité-conseil*).

Néanmoins, la légalisation du cannabis doit se faire dans l'intérêt premier de la santé publique, notamment en utilisant les revenus générés (qui seraient de l'ordre de 3 à 5 milliards par année) [127] pour les réinvestir dans des programmes de recherche, de réhabilitation et de prise en charge des

patients qui ont un usage problématique du cannabis et autres drogues. Le document de recommandations du groupe de travail sur la légalisation du cannabis est d'ailleurs assez prometteur en mettant de l'avant l'importance d'instaurer des mesures de protection pour les populations à risque. Toutefois, certaines recommandations nous apparaissent insuffisantes ou encore manquent de précisions. La FMEQ publiera donc prochainement une série de recommandations en réponse à celles du Groupe de travail qui seront présentées au gouvernement fédéral, afin de s'assurer que la santé des Canadiens et Canadiennes soit mise de l'avant.

Le présent document ne se veut ni exhaustif, ni une référence en la matière, mais bien un résumé, adressé aux étudiants en médecine, des différents effets du cannabis sur la santé, de ses usages médicaux et de la prise en charge de patients ayant consommé. Pour plus d'informations, nous vous invitons à consulter le *Rapport final du groupe de travail sur la légalisation et la réglementation du cannabis au Canada*, ainsi que le rapport du *National Academies of Sciences, Engineering and Medicine* [128] sur les effets du cannabis sur la santé, dont les conclusions sont présentées en annexe.

Report Conclusions⁵

Chapter 4 Conclusions—Therapeutic Effects

There is conclusive or substantial evidence that cannabis or cannabinoids are effective:

- For the treatment of chronic pain in adults (cannabis) (4-1)
- As anti-emetics in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting (oral cannabinoids) (4-3)
- For improving patient-reported multiple sclerosis spasticity symptoms (oral cannabinoids) (4-7a)

There is moderate evidence that cannabis or cannabinoids are effective for:

- Improving short-term sleep outcomes in individuals with sleep disturbance associated with obstructive sleep apnea syndrome, fibromyalgia, chronic pain, and multiple sclerosis (cannabinoids, primarily nabiximols) (4-19)

There is limited evidence that cannabis or cannabinoids are effective for:

- Increasing appetite and decreasing weight loss associated with HIV/AIDS (cannabis and oral cannabinoids) (4-4a)
- Improving clinician-measured multiple sclerosis spasticity symptoms (oral cannabinoids) (4-7a)
- Improving symptoms of Tourette syndrome (THC capsules) (4-8)
- Improving anxiety symptoms, as assessed by a public speaking test, in individuals with social anxiety disorders (cannabidiol) (4-17)
- Improving symptoms of posttraumatic stress disorder (nabilone; one single, small fair-quality trial) (4-20)

There is limited evidence of a statistical association between cannabinoids and:

- Better outcomes (i.e., mortality, disability) after a traumatic brain injury or intracranial hemorrhage (4-15)

There is limited evidence that cannabis or cannabinoids are *ineffective* for:

- Improving symptoms associated with dementia (cannabinoids) (4-13)
- Improving intraocular pressure associated with glaucoma (cannabinoids) (4-14)
- Reducing depressive symptoms in individuals with chronic pain or multiple sclerosis (nabiximols, dronabinol, and nabilone) (4-18)

There is no or insufficient evidence to support or refute the conclusion that cannabis or cannabinoids are an effective treatment for:

- Cancers, including glioma (cannabinoids) (4-2)
- Cancer-associated anorexia cachexia syndrome and anorexia nervosa (cannabinoids) (4-

⁵ Numbers in parentheses correspond to chapter conclusion numbers.

4b)

- Symptoms of irritable bowel syndrome (dronabinol) (4-5)
- Epilepsy (cannabinoids) (4-6)
- Spasticity in patients with paralysis due to spinal cord injury (cannabinoids) (4-7b)
- Symptoms associated with amyotrophic lateral sclerosis (cannabinoids) (4-9)
- Chorea and certain neuropsychiatric symptoms associated with Huntington’s disease (oral cannabinoids) (4-10)
- Motor system symptoms associated with Parkinson’s disease or the levodopa-induced dyskinesia (cannabinoids) (4-11)
- Dystonia (nabilone and dronabinol) (4-12)
- Achieving abstinence in the use of addictive substances (cannabinoids) (4-16)
- Mental health outcomes in individuals with schizophrenia or schizophreniform psychosis (cannabidiol) (4-21)

Chapter 5 Conclusions—Cancer

There is moderate evidence of *no* statistical association between cannabis use and:

- Incidence of lung cancer (cannabis smoking) (5-1)
- Incidence of head and neck cancers (5-2)

There is limited evidence of a statistical association between cannabis smoking and:

- Non-seminoma-type testicular germ cell tumors (current, frequent, or chronic cannabis smoking) (5-3)

There is no or insufficient evidence to support or refute a statistical association between cannabis use and:

- Incidence of esophageal cancer (cannabis smoking) (5-4)
- Incidence of prostate cancer, cervical cancer, malignant gliomas, non-Hodgkin lymphoma, penile cancer, anal cancer, Kaposi’s sarcoma, or bladder cancer (5-5)
- Subsequent risk of developing acute myeloid leukemia/acute non-lymphoblastic leukemia, acute lymphoblastic leukemia, rhabdomyosarcoma, astrocytoma, or neuroblastoma in offspring (parental cannabis use) (5-6)

Chapter 6 Conclusions—Cardiometabolic Risk

There is limited evidence of a statistical association between cannabis use and:

- The triggering of acute myocardial infarction (cannabis smoking) (6-1a)
- Ischemic stroke or subarachnoid hemorrhage (6-2)
- Decreased risk of metabolic syndrome and diabetes (6-3a)
- Increased risk of prediabetes (6-3b)

There is no evidence to support or refute a statistical association between *chronic effects* of cannabis use and:

- The increased risk of acute myocardial infarction (6-1b)

Chapter 7 Conclusions—Respiratory Disease

There is substantial evidence of a statistical association between cannabis smoking and:

- Worse respiratory symptoms and more frequent chronic bronchitis episodes (long-term cannabis smoking) (7-3a)

There is moderate evidence of a statistical association between cannabis smoking and:

- Improved airway dynamics with acute use, but not with chronic use (7-1a)
- Higher forced vital capacity (FVC) (7-1b)

There is moderate evidence of a statistical association between *the cessation* of cannabis smoking and:

- Improvements in respiratory symptoms (7-3b)

There is limited evidence of a statistical association between cannabis smoking and:

- An increased risk of developing chronic obstructive pulmonary disease (COPD) when controlled for tobacco use (occasional cannabis smoking) (7-2a)

There is no or insufficient evidence to support or refute a statistical association between cannabis smoking and:

- Hospital admissions for COPD (7-2b)
- Asthma development or asthma exacerbation (7-4)

Chapter 8 Conclusions—Immunity

There is limited evidence of a statistical association between cannabis smoking and:

- A decrease in the production of several inflammatory cytokines in healthy individuals (8-1a)

There is limited evidence of *no* statistical association between cannabis use and:

- The progression of liver fibrosis or hepatic disease in individuals with viral Hepatitis C (HCV) (daily cannabis use) (8-3)

There is no or insufficient evidence to support or refute a statistical association between cannabis use and:

- Other adverse immune cell responses in healthy individuals (cannabis smoking) (8-1b)
- Adverse effects on immune status in individuals with HIV (cannabis or dronabinol use) (8-2)
- Increased incidence of oral human papilloma virus (HPV) (regular cannabis use) (8-4)

Chapter 9 Conclusions—Injury and Death

There is substantial evidence of a statistical association between cannabis use and:

- Increased risk of motor vehicle crashes (9-3)

There is moderate evidence of a statistical association between cannabis use and:

- Increased risk of overdose injuries, including respiratory distress, among pediatric populations in U.S. states where cannabis is legal (9-4b)

There is no or insufficient evidence to support or refute a statistical association between cannabis use and:

- All-cause mortality (self-reported cannabis use) (9-1)
- Occupational accidents or injuries (general, non-medical cannabis use) (9-2)
- Death due to cannabis overdose (9-4a)

Chapter 10 Conclusions—Prenatal, Perinatal, and Neonatal Exposure

There is substantial evidence of a statistical association between maternal cannabis smoking and:

- Lower birth weight of the offspring (10-2)

There is limited evidence of a statistical association between maternal cannabis smoking and:

- Pregnancy complications for the mother (10-1)
- Admission of the infant to the neonatal intensive care unit (NICU) (10-3)

There is insufficient evidence to support or refute a statistical association between maternal cannabis smoking and:

- Later outcomes in the offspring (e.g., sudden infant death syndrome, cognition/academic achievement, and later substance use) (10-4)

Chapter 11 Conclusions—Psychosocial

There is moderate evidence of a statistical association between cannabis use and:

- The impairment in the cognitive domains of learning, memory, and attention (acute cannabis use) (11-1a)

There is limited evidence of a statistical association between cannabis use and:

- Impaired academic achievement and education outcomes (11-2)
- Increased rates of unemployment and/or low income (11-3)
- Impaired social functioning or engagement in developmentally appropriate social roles (11-4)

There is limited evidence of a statistical association between *sustained abstinence from* cannabis use and:

- Impairments in the cognitive domains of learning, memory, and attention (11-1b)

Chapter 12 Conclusions—Mental Health

There is substantial evidence of a statistical association between cannabis use and:

- The development of schizophrenia or other psychoses, with the highest risk among the most frequent users (12-1)

There is moderate evidence of a statistical association between cannabis use and:

- Better cognitive performance among individuals with psychotic disorders and a history of cannabis use (12-2a)
- Increased symptoms of mania and hypomania in individuals diagnosed with bipolar disorders (regular cannabis use) (12-4)
- A small increased risk for the development of depressive disorders (12-5)
- Increased incidence of suicidal ideation and suicide attempts with a higher incidence among heavier users (12-7a)
- Increased incidence of suicide completion (12-7b)
- Increased incidence of social anxiety disorder (regular cannabis use) (12-8b)

There is moderate evidence of *no* statistical association between cannabis use and:

- Worsening of negative symptoms of schizophrenia (e.g., blunted affect) among individuals with psychotic disorders (12-2c)

There is limited evidence of a statistical association between cannabis use and:

- An increase in positive symptoms of schizophrenia (e.g., hallucinations) among individuals with psychotic disorders (12-2b)
- The likelihood of developing bipolar disorder, particularly among regular or daily users (12-3)
- The development of any type of anxiety disorder, except social anxiety disorder (12-8a)
- Increased symptoms of anxiety (near daily cannabis use) (12-9)
- Increased severity of posttraumatic stress disorder symptoms among individuals with posttraumatic stress disorder (12-11)

There is no evidence to support or refute a statistical association between cannabis use and:

- Changes in the course or symptoms of depressive disorders (12-6)
- The development of posttraumatic stress disorder (12-10)

Chapter 13 Conclusions—Problem Cannabis Use

There is substantial evidence that:

- Stimulant treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) during adolescence is *not* a risk factor for the development of problem cannabis use (13-2e)
- Being male and smoking cigarettes are risk factors for the progression of cannabis use to problem cannabis use (13-2i)
- Initiating cannabis use at an earlier age is a risk factor for the development of problem cannabis use (13-2j)

There is substantial evidence of a statistical association between:

- Increases in cannabis use frequency and the progression to developing problem cannabis use (13-1)
- Being male and the severity of problem cannabis use, but the recurrence of problem cannabis use does not differ between males and females (13-3b)

There is moderate evidence that:

- Anxiety, personality disorders, and bipolar disorders are *not* risk factors for the development of problem cannabis use (13-2b)
- Major depressive disorder is a risk factor for the development of problem cannabis use (13-2c)
- Adolescent ADHD is *not* a risk factor for the development of problem cannabis use (13-2d)
- Being male is a risk factor for the development of problem cannabis use (13-2f)
- Exposure to the combined use of abused drugs is a risk factor for the development of problem cannabis use (13-2g)
- Neither alcohol nor nicotine dependence alone are risk factors for the progression from cannabis use to problem cannabis use (13-2h)
- During adolescence the frequency of cannabis use, oppositional behaviors, a younger age of first alcohol use, nicotine use, parental substance use, poor school performance, antisocial behaviors, and childhood sexual abuse are risk factors for the development of problem cannabis use (13-2k)

There is moderate evidence of a statistical association between:

- A persistence of problem cannabis use and a history of psychiatric treatment (13-3a)
- Problem cannabis use and increased severity of posttraumatic stress disorder symptoms (13-3c)

There is limited evidence that:

- Childhood anxiety and childhood depression are risk factors for the development of problem cannabis use (13-2a)

Chapter 14 Conclusions—Abuse of Other Substances

There is moderate evidence of a statistical association between cannabis use and:

- The development of substance dependence and/or a substance abuse disorder for substances including, alcohol, tobacco, and other illicit drugs (14-3)

There is limited evidence of a statistical association between cannabis use and:

- The initiation of tobacco use (14-1)
- Changes in the rates and use patterns of other licit and illicit substances (14-2)

Chapter 15 Conclusions—Challenges and Barriers in Conducting Cannabis and Cannabinoid Research

There are several challenges and barriers in conducting cannabis and cannabinoid research, including:

- There are specific regulatory barriers, including the classification of cannabis as a Schedule I substance, that impede the advancement of cannabis and cannabinoid research (15-1)
- It is often difficult for researchers to gain access to the quantity, quality, and type of cannabis product necessary to address specific research questions on the health effects of cannabis use (15-2)
- A diverse network of funders is needed to support cannabis and cannabinoid research that explores the beneficial and harmful health effects of cannabis use (15-3)
- To develop conclusive evidence for the effects of cannabis use on short- and long-term health outcomes, improvements and standardization in research methodology (including those used in controlled trials and observational studies) are needed (15-4)

Bibliographie

1. Santé-Canada, *Enquête de surveillance canadienne de la consommation d'alcool e de drogues*, Santé-Canada, Editor. 2012.
2. Mechoulam, R. and L.A. Parker, *The endocannabinoid system and the brain*. Annu Rev Psychol, 2013. **64**: p. 21-47.
3. Mechoulam, R., *Interview with Prof. Raphael Mechoulam, codiscoverer of THC.. Interview by Stanley Einstein*. Int J Addict, 1986. **21**(4-5): p. 579-87.
4. Di Marzo, V., *A brief history of cannabinoid and endocannabinoid pharmacology as inspired by the work of British scientists*. Trends Pharmacol Sci, 2006. **27**(3): p. 134-40.
5. O'Shaughnessy, W., *WB 1838-1840. On the preparations of the Indian hemp, or gunjah (Cannabis indica); Their effects on the animal system in health, and their utility in the treatment of tetanus and other convulsive diseases*. Transactions of the Medical and Physical Society of Bengal, 1840: p. 71-102.
6. Gaoni, Y. and R. Mechoulam, *Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish*. Journal of the American chemical society, 1964. **86**(8): p. 1646-1647.
7. Devane, W.A., et al., *Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain*. Mol Pharmacol, 1988. **34**(5): p. 605-13.
8. Matsuda, L.A., et al., *Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA*. Nature, 1990. **346**(6284): p. 561-4.
9. Munro, S., K.L. Thomas, and M. Abu-Shaar, *Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids*. Nature, 1993. **365**(6441): p. 61-5.
10. Pacher, P. and R. Mechoulam, *Is lipid signaling through cannabinoid 2 receptors part of a protective system?* Prog Lipid Res, 2011. **50**(2): p. 193-211.
11. Howlett, A.C., et al., *International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors*. Pharmacol Rev, 2002. **54**(2): p. 161-202.
12. Di Marzo, V., *Endocannabinoid signaling in the brain: biosynthetic mechanisms in the limelight*. Nat Neurosci, 2011. **14**(1): p. 9-15.
13. Aizpurua-Olaizola, O., et al., *Evolution of the Cannabinoid and Terpene Content during the Growth of Cannabis sativa Plants from Different Chemotypes*. J Nat Prod, 2016. **79**(2): p. 324-31.
14. Pertwee, R.G., *The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin*. Br J Pharmacol, 2008. **153**(2): p. 199-215.
15. Ohno-Shosaku, T. and M. Kano, *Endocannabinoid-mediated retrograde modulation of synaptic transmission*. Curr Opin Neurobiol, 2014. **29**: p. 1-8.
16. Wilson, R.I. and R.A. Nicoll, *Endogenous cannabinoids mediate retrograde signalling at hippocampal synapses*. Nature, 2001. **410**(6828): p. 588-92.
17. Chevalleyre, V. and P.E. Castillo, *Heterosynaptic LTD of hippocampal GABAergic synapses: a novel role of endocannabinoids in regulating excitability*. Neuron, 2003. **38**(3): p. 461-72.
18. Marsicano, G., et al., *The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories*. Nature, 2002. **418**(6897): p. 530-4.

19. Gerdeman, G.L. and D.M. Lovinger, *Emerging roles for endocannabinoids in long-term synaptic plasticity*. Br J Pharmacol, 2003. **140**(5): p. 781-9.
20. Glangetas, C., et al., *Stress switches cannabinoid type-1 (CB1) receptor-dependent plasticity from LTD to LTP in the bed nucleus of the stria terminalis*. J Neurosci, 2013. **33**(50): p. 19657-63.
21. Lichtman, A.H., et al., *Pharmacological activity of fatty acid amides is regulated, but not mediated, by fatty acid amide hydrolase in vivo*. J Pharmacol Exp Ther, 2002. **302**(1): p. 73-9.
22. Dinh, T.P., et al., *Brain monoglyceride lipase participating in endocannabinoid inactivation*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. **99**(16): p. 10819-24.
23. Ueda, N., *Endocannabinoid hydrolases*. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2002. **68-69**: p. 521-34.
24. van der Stelt, M. and V. Di Marzo, *The endocannabinoid system in the basal ganglia and in the mesolimbic reward system: implications for neurological and psychiatric disorders*. Eur J Pharmacol, 2003. **480**(1-3): p. 133-50.
25. Giorgio, A., et al., *Longitudinal changes in grey and white matter during adolescence*. Neuroimage, 2010. **49**(1): p. 94-103.
26. Gogtay, N., et al., *Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. **101**(21): p. 8174-9.
27. Filbey, F.M., et al., *Preliminary findings demonstrating latent effects of early adolescent marijuana use onset on cortical architecture*. Dev Cogn Neurosci, 2015. **16**: p. 16-22.
28. Jacobus, J., et al., *White matter integrity in adolescents with histories of marijuana use and binge drinking*. Neurotoxicol Teratol, 2009. **31**(6): p. 349-55.
29. Jacobus, J. and S.F. Tapert, *Effects of cannabis on the adolescent brain*. Curr Pharm Des, 2014. **20**(13): p. 2186-93.
30. Lopez-Larson, M.P., et al., *Altered prefrontal and insular cortical thickness in adolescent marijuana users*. Behav Brain Res, 2011. **220**(1): p. 164-72.
31. Volkow, N.D., et al., *Effects of Cannabis Use on Human Behavior, Including Cognition, Motivation, and Psychosis: A Review*. JAMA Psychiatry, 2016. **73**(3): p. 292-7.
32. Hall, W. and L. Degenhardt, *The adverse health effects of chronic cannabis use*. Drug Test Anal, 2014. **6**(1-2): p. 39-45.
33. Broyd, S.J., et al., *Acute and Chronic Effects of Cannabinoids on Human Cognition-A Systematic Review*. Biol Psychiatry, 2016. **79**(7): p. 557-67.
34. Hall, W. and L. Degenhardt, *Adverse health effects of non-medical cannabis use*. Lancet, 2009. **374**(9698): p. 1383-91.
35. Gage, S.H., M. Hickman, and S. Zammit, *Association Between Cannabis and Psychosis: Epidemiologic Evidence*. Biol Psychiatry, 2016. **79**(7): p. 549-56.
36. Moore, T.H., et al., *Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review*. Lancet, 2007. **370**(9584): p. 319-28.
37. Large, M., et al., *Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis*. Arch Gen Psychiatry, 2011. **68**(6): p. 555-61.
38. Di Forti, M., et al., *Confirmation that the AKT1 (rs2494732) genotype influences the risk of psychosis in cannabis users*. Biol Psychiatry, 2012. **72**(10): p. 811-6.
39. Warner, R., et al., *Substance use among the mentally ill: prevalence, reasons for use, and effects on illness*. Am J Orthopsychiatry, 1994. **64**(1): p. 30-9.

40. Borges, G., C.L. Bagge, and R. Orozco, *A literature review and meta-analyses of cannabis use and suicidality*. J Affect Disord, 2016. **195**: p. 63-74.
41. Gibbs, M., et al., *Cannabis use and mania symptoms: a systematic review and meta-analysis*. J Affect Disord, 2015. **171**: p. 39-47.
42. Kedzior, K.K. and L.T. Laeber, *A positive association between anxiety disorders and cannabis use or cannabis use disorders in the general population--a meta-analysis of 31 studies*. BMC Psychiatry, 2014. **14**: p. 136.
43. Curran, H.V., et al., *Keep off the grass? Cannabis, cognition and addiction*. Nat Rev Neurosci, 2016. **17**(5): p. 293-306.
44. Koob, G.F. and N.D. Volkow, *Neurocircuitry of addiction*. Neuropsychopharmacology, 2010. **35**(1): p. 217-38.
45. Nestler, E.J., *Is there a common molecular pathway for addiction?* Nat Neurosci, 2005. **8**(11): p. 1445-9.
46. Everitt, B.J. and T.W. Robbins, *Drug Addiction: Updating Actions to Habits to Compulsions Ten Years On*. Annu Rev Psychol, 2016. **67**: p. 23-50.
47. Badiani, A., et al., *Opiate versus psychostimulant addiction: the differences do matter*. Nat Rev Neurosci, 2011. **12**(11): p. 685-700.
48. Fratta, W. and L. Fattore, *Molecular mechanisms of cannabinoid addiction*. Curr Opin Neurobiol, 2013. **23**(4): p. 487-92.
49. Association, A.P., *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. 2013, Washington, DC.
50. Budney, A.J., et al., *Oral delta-9-tetrahydrocannabinol suppresses cannabis withdrawal symptoms*. Drug Alcohol Depend, 2007. **86**(1): p. 22-9.
51. Allsop, D.J., et al., *The Cannabis Withdrawal Scale development: patterns and predictors of cannabis withdrawal and distress*. Drug Alcohol Depend, 2011. **119**(1-2): p. 123-9.
52. Rodriguez de Fonseca, F., et al., *Activation of corticotropin-releasing factor in the limbic system during cannabinoid withdrawal*. Science, 1997. **276**(5321): p. 2050-4.
53. Caberlotto, L., et al., *Corticotropin-releasing hormone (CRH) mRNA expression in rat central amygdala in cannabinoid tolerance and withdrawal: evidence for an allostatic shift?* Neuropsychopharmacology, 2004. **29**(1): p. 15-22.
54. Vandrey, R.G., et al., *A within-subject comparison of withdrawal symptoms during abstinence from cannabis, tobacco, and both substances*. Drug Alcohol Depend, 2008. **92**(1-3): p. 48-54.
55. Curran, H.V., et al., *Cognitive and subjective dose-response effects of acute oral Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) in infrequent cannabis users*. Psychopharmacology (Berl), 2002. **164**(1): p. 61-70.
56. Crime, U.N.O.o.D.a., *World Drug Report*. 2016.
57. Addictions, E.M.C.f.D.a.D., *European Drug Report 2016: Trends and Developments*. 2016: Luxembourg.
58. Morgan, C.J., et al., *Cannabidiol attenuates the appetitive effects of Delta 9-tetrahydrocannabinol in humans smoking their chosen cannabis*. Neuropsychopharmacology, 2010. **35**(9): p. 1879-85.
59. Hindocha, C., et al., *Acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and their combination on facial emotion recognition: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in cannabis users*. Eur Neuropsychopharmacol, 2015. **25**(3): p. 325-34.

60. Haney, M., et al., *Oral Cannabidiol does not Alter the Subjective, Reinforcing or Cardiovascular Effects of Smoked Cannabis*. Neuropsychopharmacology, 2016. **41**(8): p. 1974-82.
61. Field, M., R. Marhe, and I.H. Franken, *The clinical relevance of attentional bias in substance use disorders*. CNS Spectr, 2014. **19**(3): p. 225-30.
62. Gardner, E.L., et al., *Facilitation of brain stimulation reward by delta 9-tetrahydrocannabinol*. Psychopharmacology (Berl), 1988. **96**(1): p. 142-4.
63. Vlachou, S., G.G. Nomikos, and G. Panagis, *CB1 cannabinoid receptor agonists increase intracranial self-stimulation thresholds in the rat*. Psychopharmacology (Berl), 2005. **179**(2): p. 498-508.
64. Vlachou, S., et al., *Lack of evidence for appetitive effects of Delta 9-tetrahydrocannabinol in the intracranial self-stimulation and conditioned place preference procedures in rodents*. Behav Pharmacol, 2007. **18**(4): p. 311-9.
65. Freeman, T.P. and A.R. Winstock, *Examining the profile of high-potency cannabis and its association with severity of cannabis dependence*. Psychol Med, 2015. **45**(15): p. 3181-9.
66. Winstock, A.R. and M.J. Barratt, *Synthetic cannabis: a comparison of patterns of use and effect profile with natural cannabis in a large global sample*. Drug Alcohol Depend, 2013. **131**(1-2): p. 106-11.
67. Hirvonen, J., et al., *Reversible and regionally selective downregulation of brain cannabinoid CB1 receptors in chronic daily cannabis smokers*. Mol Psychiatry, 2012. **17**(6): p. 642-9.
68. D'Souza, D.C., et al., *Rapid Changes in CB1 Receptor Availability in Cannabis Dependent Males after Abstinence from Cannabis*. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging, 2016. **1**(1): p. 60-67.
69. Dudok, B., et al., *Cell-specific STORM super-resolution imaging reveals nanoscale organization of cannabinoid signaling*. Nat Neurosci, 2015. **18**(1): p. 75-86.
70. Hoffman, A.F., et al., *Functional tolerance and blockade of long-term depression at synapses in the nucleus accumbens after chronic cannabinoid exposure*. J Neurosci, 2003. **23**(12): p. 4815-20.
71. Mato, S., et al., *A single in-vivo exposure to delta 9THC blocks endocannabinoid-mediated synaptic plasticity*. Nat Neurosci, 2004. **7**(6): p. 585-6.
72. Morgan, C.J., et al., *Cerebrospinal fluid anandamide levels, cannabis use and psychotic-like symptoms*. Br J Psychiatry, 2013. **202**(5): p. 381-2.
73. Di Marzo, V., et al., *Enhancement of anandamide formation in the limbic forebrain and reduction of endocannabinoid contents in the striatum of delta9-tetrahydrocannabinol-tolerant rats*. J Neurochem, 2000. **74**(4): p. 1627-35.
74. Schlosburg, J.E., et al., *Inhibitors of endocannabinoid-metabolizing enzymes reduce precipitated withdrawal responses in THC-dependent mice*. AAPS J, 2009. **11**(2): p. 342-52.
75. Castelli, M.P., et al., *Dysregulation of the endogenous cannabinoid system in adult rats prenatally treated with the cannabinoid agonist WIN 55,212-2*. Eur J Pharmacol, 2007. **573**(1-3): p. 11-9.
76. Luscher, C., *The Emergence of a Circuit Model for Addiction*. Annu Rev Neurosci, 2016. **39**: p. 257-76.

77. Melis, M., S. Spiga, and M. Diana, *The dopamine hypothesis of drug addiction: hypodopaminergic state*. Int Rev Neurobiol, 2005. **63**: p. 101-54.
78. Bossong, M.G., et al., *Further human evidence for striatal dopamine release induced by administration of 9-tetrahydrocannabinol (THC): selectivity to limbic striatum*. Psychopharmacology (Berl), 2015. **232**(15): p. 2723-9.
79. Cheer, J.F., et al., *Cannabinoids enhance subsecond dopamine release in the nucleus accumbens of awake rats*. J Neurosci, 2004. **24**(18): p. 4393-400.
80. Chen, J., et al., *Ventral tegmental microinjection of delta 9-tetrahydrocannabinol enhances ventral tegmental somatodendritic dopamine levels but not forebrain dopamine levels: evidence for local neural action by marijuana's psychoactive ingredient*. Brain Res, 1993. **621**(1): p. 65-70.
81. Tanda, G., F.E. Pontieri, and G. Di Chiara, *Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common mu1 opioid receptor mechanism*. Science, 1997. **276**(5321): p. 2048-50.
82. Ghazzaoui, R. and A. Abi-Dargham, *Imaging dopamine transmission parameters in cannabis dependence*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2014. **52**: p. 28-32.
83. Verweij, K.J., et al., *Genetic and environmental influences on cannabis use initiation and problematic use: a meta-analysis of twin studies*. Addiction, 2010. **105**(3): p. 417-30.
84. Agrawal, A. and M.T. Lynskey, *Candidate genes for cannabis use disorders: findings, challenges and directions*. Addiction, 2009. **104**(4): p. 518-32.
85. Imtiaz, S., et al., *The burden of disease attributable to cannabis use in Canada in 2012*. Addiction, 2016. **111**(4): p. 653-62.
86. Aldington, S., et al., *Cannabis use and risk of lung cancer: a case-control study*. Eur Respir J, 2008. **31**(2): p. 280-6.
87. Callaghan, R.C., P. Allebeck, and A. Sidorchuk, *Marijuana use and risk of lung cancer: a 40-year cohort study*. Cancer Causes Control, 2013. **24**(10): p. 1811-20.
88. Moir, D., et al., *A comparison of mainstream and sidestream marijuana and tobacco cigarette smoke produced under two machine smoking conditions*. Chem Res Toxicol, 2008. **21**(2): p. 494-502.
89. Sewell, R.A., J. Poling, and M. Sofuoglu, *The effect of cannabis compared with alcohol on driving*. Am J Addict, 2009. **18**(3): p. 185-93.
90. Zhang, M.W. and R.C. Ho, *The Cannabis Dilemma: A Review of Its Associated Risks and Clinical Efficacy*. J Addict, 2015. **2015**: p. 707596.
91. Chabarría, K.C., et al., *Marijuana use and its effects in pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 2016. **215**(4): p. 506 e1-7.
92. Gunn, J.K., et al., *Prenatal exposure to cannabis and maternal and child health outcomes: a systematic review and meta-analysis*. BMJ Open, 2016. **6**(4): p. e009986.
93. Jaques, S.C., et al., *Cannabis, the pregnant woman and her child: weeding out the myths*. J Perinatol, 2014. **34**(6): p. 417-24.
94. Gunn, J.K., et al., *The effects of prenatal cannabis exposure on fetal development and pregnancy outcomes: a protocol*. BMJ Open, 2015. **5**(3): p. e007227.
95. Horwood, L.J., et al., *Cannabis use and educational achievement: findings from three Australasian cohort studies*. Drug Alcohol Depend, 2010. **110**(3): p. 247-53.
96. Lynskey, M. and W. Hall, *The effects of adolescent cannabis use on educational attainment: a review*. Addiction, 2000. **95**(11): p. 1621-30.

97. Pomeroy, M., J.J. Fennelly, and M. Towers, *Prospective randomized double-blind trial of nabilone versus domperidone in the treatment of cytotoxic-induced emesis*. Cancer Chemother Pharmacol, 1986. **17**(3): p. 285-8.
98. Meiri, E., et al., *Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting*. Curr Med Res Opin, 2007. **23**(3): p. 533-43.
99. Soderpalm, A.H., A. Schuster, and H. de Wit, *Antiemetic efficacy of smoked marijuana: subjective and behavioral effects on nausea induced by syrup of ipecac*. Pharmacol Biochem Behav, 2001. **69**(3-4): p. 343-50.
100. Rao, K.V. and A. Faso, *Chemotherapy-induced nausea and vomiting: optimizing prevention and management*. Am Health Drug Benefits, 2012. **5**(4): p. 232-40.
101. P., H., *Guidelines for Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Adults - SCNAUSEA protocol*. 2012, British Columbia Cancer Agency.
102. Québec, C.d.M.d., *Guidelines concerning the prescription of dried cannabis for medical purposes*. 2014, CMQ.
103. Allen, J.H., et al., *Cannabinoid hyperemesis: cyclical hyperemesis in association with chronic cannabis abuse*. Gut, 2004. **53**(11): p. 1566-70.
104. Hinton, K.L., et al., *Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: A Paradoxical Case*. Ann Pharmacother, 2016. **50**(12): p. 1071-1072.
105. Simonetto, D.A., et al., *Cannabinoid hyperemesis: a case series of 98 patients*. Mayo Clin Proc, 2012. **87**(2): p. 114-9.
106. Beech, R.A., et al., *Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: A Case Report and Literature Review*. J Oral Maxillofac Surg, 2015. **73**(10): p. 1907-10.
107. Pickel, V.M., et al., *Cannabinoid-1 receptors in the mouse ventral pallidum are targeted to axonal profiles expressing functionally opposed opioid peptides and contacting N-acetylphosphatidylethanolamine-hydrolyzing phospholipase D terminals*. Neuroscience, 2012. **227**: p. 10-21.
108. Wilsey, B., et al., *Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain*. J Pain, 2013. **14**(2): p. 136-48.
109. Abrams, D.I., et al., *Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain*. Clin Pharmacol Ther, 2011. **90**(6): p. 844-51.
110. Meng, I.D., et al., *An analgesia circuit activated by cannabinoids*. Nature, 1998. **395**(6700): p. 381-3.
111. Roberts, J.D., C. Gennings, and M. Shih, *Synergistic affective analgesic interaction between delta-9-tetrahydrocannabinol and morphine*. Eur J Pharmacol, 2006. **530**(1-2): p. 54-8.
112. Greenwald, M.K. and M.L. Stitzer, *Antinociceptive, subjective and behavioral effects of smoked marijuana in humans*. Drug Alcohol Depend, 2000. **59**(3): p. 261-75.
113. Santé-Canada, *Resnseignements destinés aux professionnels de la santé; Le cannabis (marihuana, marijuana) et les cannabinoïdes*. 2013, HS-SC.
114. Wang, G.S., *Cannabis (marijuana): Acute intoxication in UpToDate*, M.M. Burns and S.J. Traub, Editors.: UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on January 21, 2017).
115. Russo, L. *Cannabinoid Poisoning* Medscape 2016 [cited 2017 January 21, 2017].
116. *Que faire en cas d'intoxication*. 2016; Available from: <http://www.stop-cannabis.ch/que-faire-en-cas-d-intoxication>

117. Franzen, L.G.W.F.H.I.J. *Cannabis-Related Disorders Clinical Presentation*. 2016 October 05 2016 [cited 2017].
118. Chabrol, H., M. Choquet, and J. Costentin, *Le cannabis et ses risques à l'adolescence*. Vivre et comprendre. 2006, Paris: Ellipses. 142 p.
119. Weiner, M.D., et al., *Factors in marijuana cessation among high-risk youth*. J Drug Educ, 1999. **29**(4): p. 337-57.
120. Streel, E. and L. Chinet, *Cannabis : approches thérapeutiques contemporaines*. Carrefour des psychothérapies,. 2008, Bruxelles: De Boeck. xvii, 203 p.
121. K. Bertrand, C.B., et al. , *Intervenir auprès des jeunes et de leur entourage dans les Centres de réadaptation pour personnes alcooliques et toxicomanes: pratiques gagnantes et offre de service de base*. 2013, Fédération Québécoise des Centres de réadaptation pour personnes alcooliques et autres toxicomanes.
122. N. Brunelle, C.P., et al. , *Évaluation de l'efficacité des unités en centre jeunesse spécialisées dans le traitement des toxicomanies: Le Dôme et la Croisée*. Fonds Richelieu de recherche sur l'enfance.
123. Dennis, M., et al., *The Cannabis Youth Treatment (CYT) Study: main findings from two randomized trials*. J Subst Abuse Treat, 2004. **27**(3): p. 197-213.
124. Dunn, C., L. Deroo, and F.P. Rivara, *The use of brief interventions adapted from motivational interviewing across behavioral domains: a systematic review*. Addiction, 2001. **96**(12): p. 1725-42.
125. Perreault, N.P.M., *Prévenir en toxicomanie et en santé mentale, oui, mais quoi? Àuprès de qui? Et comment?*, in *Association des intervenants en toxicomanie du Québec inc.* 2014: Longueuil.
126. Weinstein, A.M. and D.A. Gorelick, *Pharmacological treatment of cannabis dependence*. Curr Pharm Des, 2011. **17**(14): p. 1351-8.
127. Cheadle, B., *Government revenues from legal pot could reach \$5B a year: bank economist*, in *National Newswatch*. 2016, The Canadian Press: Ottawa.
128. Agenda, C.o.t.H.E.o.M.A.E.R.a.R., *The Current State of Evidence and Recommendations for Research* 2017.