



Health
Canada

Santé
Canada

*Your health and
safety... our priority.*

*Votre santé et votre
sécurité... notre priorité.*

Renseignements destinés aux professionnels de la santé

**Le cannabis (marihuana, marijuana) et les
cannabinoïdes**

Canada 

Renseignements destinés aux professionnels de la santé

Le cannabis (marihuana, marijuana) et les cannabinoïdes

Plante séchée aux fins d'administration par ingestion ou par d'autres moyens

Agent psychoactif

Le présent document a été préparé par la Direction des substances contrôlées et de la lutte au tabagisme de Santé Canada pour fournir des renseignements sur l'usage du cannabis et des cannabinoïdes à des fins médicales. **Le cannabis n'est pas un produit thérapeutique approuvé, et la présentation de cette information ne saurait être interprétée comme un endossement par Santé Canada de l'usage de ce produit ou du cannabis en général.**

Même si son format s'y apparente, ce document n'est pas une Monographie de produit, un document requis lorsqu'un produit reçoit un Avis de conformité en autorisant la vente au Canada. Le présent document est un résumé d'articles scientifiques examinés par les pairs et d'examen internationaux sur les utilisations thérapeutiques possibles et sur les effets néfastes du cannabis (marihuana) et des cannabinoïdes. Ce document ne se veut pas exhaustif et devrait être utilisé en complément avec d'autres sources fiables d'information.

Ce document ne saurait être interprété comme constituant l'expression de conclusions de Santé Canada sur l'usage adéquat du cannabis (marihuana) ou des cannabinoïdes à des fins médicales.

Le cannabis (marijuana, marihuana) n'est pas une substance thérapeutique autorisée au Canada et n'a pas obtenu un avis de conformité de la part de Santé Canada qui en autorise la vente au Canada.

Préparé par Santé Canada

Date de la version la plus récente : février 2013

Mai 2013 – Ajout à la publication intitulée *Information destinée aux professionnels de la santé : Cannabis (marihuana, marijuana) et cannabinoïdes* (version de février 2013)

Après la publication de la dernière version du document (février 2013), un rapport présentant les données du programme néerlandais d'accès au cannabis à des fins médicales, pour la période allant de 2003 à 2010, a été publié aux Pays-Bas. Ce rapport indique que pour le groupe de plus de 5 000 patients utilisant du cannabis à des fins médicales, la dose quotidienne moyenne de cannabis séché (concentrations diverses) utilisée était de 0,68 gramme (dans une fourchette allant de 0,65 à 0,82 gramme par jour) (Hazekamp et Heerdink 2013). De plus, l'information obtenue du programme d'accès à la marihuana à des fins médicales en Israël suggère que la dose quotidienne moyenne de cannabis séché utilisée par les patients de ce programme était d'environ 1,5 gramme en 2011-2012 (communication personnelle de Santé Canada).

Hazekamp, A., et E.R. Heerdink, *The prevalence and incidence of medicinal cannabis on prescription in The Netherlands*. Eur. J. Clin. Pharmacol. Publié en ligne le 16 avril 2013.

TABLE DES MATIÈRES

	Page
Liste des abréviations.....	1
Paternité de l'oeuvre et remerciements	3
1.0 Le système endocannabinoïde	7
1.1 Le cannabis.....	10
1.1.1 Chimie et composition.....	10
1.1.2 Autres constituants.....	10
1.1.3 Stabilité et entreposage	11
2.0 Pharmacologie clinique	11
2.1 Pharmacodynamique.....	11
2.2 Pharmacocinétique.....	17
2.2.1 Absorption	17
2.2.1.1 Cannabis fumé.....	17
2.2.1.2 Cannabis vaporisé	17
2.2.1.3 Voie orale.....	18
2.2.1.4 Voie oromucosale.....	19
2.2.1.5 Voie rectale	19
2.2.1.6 Voie topique.....	19
2.2.2 Distribution	19
2.2.3 Métabolisme.....	20
2.2.3.1 Voie inhalée	21
2.2.3.2 Voie orale.....	21
2.2.4 Excrétion.....	22
2.3 Relations entre la pharmacocinétique et la pharmacodynamique.....	22
2.4 Tolérance, dépendance et symptômes de sevrage	24
3.0 Posologie	25
3.1 Fumée	27
3.2 Voie orale.....	32
3.3 Voie oromucosale	33
3.4 Vaporisation.....	33
4.0 Éventuels usages thérapeutiques	33
4.1 Soins palliatifs.....	36
4.2 Nausées et vomissements.....	38
4.3 Syndrome cachectique et perte d'appétit chez les patients atteints du SIDA et du cancer	39
4.3.1 Pour stimuler l'appétit et engendrer un gain de poids chez les patients atteints du SIDA.....	39
4.3.2 Pour stimuler l'appétit et engendrer un gain de poids chez les patients atteints du cancer.....	40
4.3.3 Anorexie mentale	41
4.4 Sclérose en plaques, sclérose latérale amyotrophique, traumatisme médullaire	42
4.4.1 Sclérose en plaques	42
4.4.2 Sclérose latérale amyotrophique	46
4.4.3 Traumatisme médullaire (ou maladie de la moelle épinière).....	46
4.5 Épilepsie	47
4.6 Douleur	48
4.6.1 Douleur aiguë.....	49
4.6.1.1 Douleur aiguë induite de façon expérimentale	49
4.6.1.2 Douleur postopératoire.....	50
4.6.2 Douleur chronique.....	50
4.6.2.1 Douleur induite de façon expérimentale.....	50
4.6.2.2 Douleur neuropathique ou douleur chronique non liée au cancer	51
4.6.2.3 Douleur causée par un cancer.....	55
4.6.2.4 Céphalées et migraine	58
4.7 Arthritides et troubles musculosquelettiques	58
4.7.1 Arthrose	58

4.7.2 Polyarthrite rhumatoïde.....	59
4.7.3 Fibromyalgie.....	59
4.7.4 Ostéoporose.....	61
4.8 Autres maladies et symptômes.....	62
4.8.1 Troubles du mouvement.....	62
4.8.1.1 Dystonie.....	62
4.8.1.2 Maladie de Huntington.....	63
4.8.1.3 Maladie de Parkinson.....	63
4.8.1.4 Syndrome de Gilles de la Tourette.....	64
4.8.2 Glaucome.....	64
4.8.3 Asthme.....	65
4.8.4 Hypertension.....	65
4.8.5 Troubles psychiatriques.....	66
4.8.5.1 Anxiété et troubles dépressifs.....	66
4.8.5.2 Troubles du sommeil.....	67
4.8.5.3 État de stress post-traumatique.....	69
4.8.5.4 Symptômes de sevrage de l'alcool et des opioïdes.....	70
4.8.5.5 Schizophrénie et psychose.....	70
4.8.6 Maladie d'Alzheimer et démence.....	72
4.8.7 Inflammation.....	73
4.8.7.1 Maladies inflammatoires de la peau.....	74
4.8.8 Troubles du système gastro-intestinal.....	74
4.8.8.1 Syndrome du côlon irritable.....	75
4.8.8.2 Maladies inflammatoires de l'intestin.....	76
4.8.8.3 Maladies du foie.....	80
4.8.8.4 Syndrome métabolique, obésité, diabète.....	81
4.8.8.5 Maladies du pancréas.....	83
4.8.9 Propriétés antinéoplasiques.....	84
4.8.10 Nouvelles utilisations possiblement thérapeutiques.....	87
5.0 Précautions.....	88
6.0 Mises en garde.....	88
6.1 Tolérance, dépendance et symptômes de sevrage.....	89
6.2 Interactions médicamenteuses.....	89
6.3 Tests de dépistage de drogues.....	91
7.0 Effets indésirables.....	91
7.1 Carcinogénèse et mutagenèse.....	91
7.2 Appareil respiratoire.....	92
7.3 Système immunitaire.....	93
7.4 Système reproducteur et endocrinien.....	94
7.5 Système cardiovasculaire.....	96
7.6 Système gastro-intestinal et foie.....	96
7.6.1 Hyperémèse.....	96
7.6.2 Foie.....	96
7.7 Système nerveux central.....	97
7.7.1 Cognition.....	97
7.7.2 Fonction psychomotrice.....	98
7.7.3 Effets psychiatriques.....	99
7.7.3.1 Réactions psychotiques aiguës.....	99
7.7.3.2 Anxiété, dépression et trouble bipolaire.....	100
7.7.3.3 Schizophrénie et psychose.....	102
7.7.3.4 Syndrome amotivationnel.....	105
8.0 Surdose/toxicité.....	105
Liste des références.....	106

Figure 1	
Le système endocannabinoïde dans le système nerveux	9
Tableau 1	
Actions pharmacologiques du cannabis	15
Tableau 2	
Relation entre le pourcentage de THC présent dans la matière végétale et la dose (en mg de THC) disponible dans un joint moyen	27
Tableau 3	
Facteurs de conversion approximatifs du Δ^9 -THC fumé ou consommé par voie orale.....	28
Tableau 4	
Outil de référence rapide des doses fumées par rapport aux doses estimatives administrées par voie orale de Δ^9 -THC	29
Tableau 5	
Outil de référence rapide des doses administrées par voie orale par rapport aux doses estimatives fumées de Δ^9 -THC	30
Tableau 6	
Comparaison entre le cannabis et les médicaments sur ordonnance à base de cannabinoïdes	31
Tableau 7	
Essais cliniques publiés sur le cannabis fumé et le cannabis vaporisé et les bienfaits thérapeutiques connexes.....	35

Liste des abréviations

2-AG : 2-arachidonoylglycérol
5-HT : 5-hydroxytryptamine
ACEA : arachidonyl-2-chloroethylamide
ACTH : Hormone corticotrope
ADNBS : Acide dinitrobenzène sulfonique
AEA : arachidonylethanolamide (c.-à-d. « anandamide »)
Apo-E : apolipoprotéine E
ARNm : Acide ribonucléique messenger
ATNBS : Acide trinitrobenzène sulfonique
B.I.D. : *bis in die* (c.-à-d. deux fois par jour)
CAMS : Cannabis in Multiple Sclerosis (Utilisation du cannabis contre la sclérose en plaques)
CB : cannabinoïde
CBC : cannabichromène
CBD : cannabidiol
CBG : cannabigérol
CBN : cannabinoïde
CGR : Cellules ganglionnaires rétiniennes
CNR1 : Gène récepteur cannabinoïde 1
CNR2 : Gène récepteur cannabinoïde 2
CUPID : Cannabinoid Use in Progressive Inflammatory Brain Disease (Usage de cannabinoïdes contre les maladies inflammatoires progressives du cerveau)
CVF : Capacité vitale forcée
CYP : Cytochrome P450
DAG : diacylglycérol
DEA : Éthanolamine N-docosadiénoïque
DSM-IV-TR : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux
ERC : Essai randomisé contrôlé
FAAH : Hydrolase d'amide d'acide gras
HAP : Hydrocarbures aromatiques polycycliques
HEA : éthanolamine N-homo- γ -linolénoyl
HMO : health maintenance organization (Organisations de soins de santé intégrés)
HVSK : Herpèsvirus lié au sarcome de Kaposi
IC : Intervalle de confiance
IP : Intrapéritonéal
IV : Intraveineuse
LBD : Lipoprotéine de basse densité
LCR : Liquide céphalorachidien
MA : Maladie d'Alzheimer
MAGL : Monoacylglycérol lipase
MH : Maladie de Huntington
MII : Maladie inflammatoire de l'intestin
MOR : Mouvements oculaires rapides
MP : Maladie de Parkinson
MUSEC : Multiple Sclerosis and Extract of Cannabis (L'utilisation d'extraits de cannabis contre la sclérose en plaques)
NADA : N-arachidonoyl-dopamine
NAPE : N-arachidonoylphosphatidylethanolamine
NAT : N-acyle transférase
NIDA : National Institute on Drug Abuse (Institut national sur les toxicomanies)
nM : Nanomolaire
NST : Nombre de sujets à traiter
NVIC : Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie.
OA : Ostéoarthrite
OEA : oleoylethanolamide
OMS : Organisation mondiale de la santé
PASAT : Paced Auditory Serial Addition Test
PEA : palmitoylethanolamide

PIO : Pression intraoculaire
PNU : Polymorphisme de nucléotide unique
PPAR : Peroxisome proliferator-activated receptor (Récepteur activable par les proliférateurs des peroxyosomes)
PR : Polyarthrite rhumatoïde
Q.I.D. : *quater in die* (c.-à-d. quatre fois par jour)
QV : Qualité de vie
RAMFM : Règlement sur l'accès à la marijuana à des fins médicales
RC : Rapport de cotes
SC : Sous-cutanée
SCI : Syndrome du côlon irritable
SDLC : Syndrome de douleur locale complexe
SEC : Système endocannabinoïde
SGT : Syndrome de Gilles de la Tourette
SHNA : Stéatose hépatique non alcoolique
SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise
SLA : Sclérose latérale amyotrophique
SLM : Score de lésions macroscopiques
SNC : Système nerveux central
SP : Sclérose en plaques
SSC : Surface sous la courbe
T.I.D. : *ter in die* (c.-à-d. trois fois par jour)
TEM : Tomographie monophotonique d'émission
TEP : Tomographie par émission de positrons
THC : delta-9-tétrahydrocannabinol
THCA : Acide tétrahydrocannabinolique
THCV : tétrahydrocannabivarin
TM : Traumatisme médullaire
TRPV1 : canal ionique à potentiel de récepteur transitoire vanilloïde de type 1
TSPT : Trouble de stress post-traumatique
VEMS₁ : Volume expiratoire maximal à la seconde (VEMS)
VHS : Virus de l'herpès simplex
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
VSV : Virus de la stomatite vésiculaire
 Δ^9 -THC : delta 9-tétrahydrocannabinol
 μM : micromolaire

Auteur : Hanan Abramovici Ph.D.

Affiliations :

Division de recherche, de synthèse et de dissemination, Bureau de la recherche et de la surveillance, Direction des substances contrôlées et de la lutte au tabagisme, Santé Canada, Ottawa, Ontario, Canada K1A 0K9
Courriel : hanan.abramovici@hc-sc.gc.ca

Remerciements

Santé Canada tient à exprimer sa reconnaissance et ses remerciements aux personnes ci-après pour leurs commentaires et suggestions sur le contenu de ce document d'information.

Donald I. Abrams, M.D.

Médecin-chef d'hématologie et d'oncologie Hôpital général de San Francisco
Oncologie intégrée
Centre de médecine intégrée Osher
Professeur de médecine clinique
University of California San Francisco
San Francisco, CA 94143-0874
É-U

Pierre Beaulieu, Ph. D., M.D., F.R.C.A.

Professeur agrégé
Département de pharmacologie
Faculté de médecine
Université de Montréal
Bureau R-408, Pavillon Roger-Gaudry
C.P. 6128, succursale Centre-ville
Montréal (Québec) H3C 3J7
Canada

Paul J. Daeninck, M.D., M.Sc., F.R.C.P.C

Président du Symptom Management Group
Bureau LI 101-8, Pavillon O
CancerCare Manitoba
Hôpital Saint-Boniface
409, avenue Taché
Winnipeg (Manitoba) R2H 2A6
Canada

Vincenzo di Marzo, Ph.D.

Directeur de recherche
Groupe de recherche sur les endocannabinoïdes
Institut de chimie biomoléculaire
Consiglio Nazionale delle Ricerche
Via Campi Flegrei 34
Comprensorio Olivetti
80078 Pozzuoli (NA)
Italie

Mahmoud A. ElSohly, Ph. D.

Professeur de recherche et professeur d'études pharmaceutiques
Centre national des recherches sur les produits naturels et Département d'études pharmaceutiques
École de pharmacie
University of Mississippi
University, MS 38677
É-U

Javier Fernandez-Ruiz, Ph. D.

Professeur titulaire de biochimie et de biologie moléculaire
Département de biochimie et de biologie moléculaire
Faculté de médecine
Université Complutense
Madrid, 28040
Espagne

Tony George, M.D., F.R.C.P.C.

Directeur clinique, Programme de schizophrénie
Titulaire de la Chaire de recherche sur la psychiatrie de la dépendance, University of Toronto
Centre de toxicomanie et de santé mentale
250, rue College, bureau 734
Toronto (Ontario) M5T 1R8
Canada

Boris Gorzalka, Ph. D.

Professeur
Département de psychologie
University of British Columbia
Bureau 1614
2136 West Mall
Vancouver (C.-B.) V6T 1Z4
Canada

Margaret Haney, Ph. D.

Professeure de neurobiologie clinique
Columbia University
Département de psychiatrie
1051 Riverside Drive, Unit 120
New York, NY 10032
É-U

Matthew N. Hill, Ph. D.

Professeur adjoint
Département de biologie cellulaire et anatomie & psychiatrie
Hotchkiss Brain Institute
University of Calgary
Calgary (Alberta) T2N 4N1
Canada

Harold Kalant, M.D., Ph. D., O.C.

Professeur émérite
Département de pharmacologie et de toxicologie
University of Toronto
Bureau 4221, Medical Sciences Building
1 King's College Circle
Toronto (Ontario) M5S 1A8
Canada

Aron Lichtman, Ph.D.

Professeur
Département de pharmacologie et de toxicologie
Molecular Medicine Research Building, bureau 3042
1220 East Broad St.
C. P. 980613
Richmond, Virginia 23298-0613
É-U

Mary Lynch, M.D., F.R.C.P.C.

Professeure d'anesthésie, de psychiatrie et de pharmacologie
Dalhousie University
Directeur, Pain Management Unit-Capital Health
Centre des sciences de la santé Queen Elizabeth II
4^e étage, édifice Dickson
5820, avenue University
Halifax (N.-É.) B3H 1V7
Canada

Jason McDougall, Ph.D

Professeur agrégé
Département de pharmacologie et d'anesthésie
Dalhousie University
5850, rue College
Halifax (N.-É.) B3H 1X5
Canada

Raphael Mechoulam, Ph.D.

Professeur
Institut de recherche sur les drogues, Faculté de médecine
Hebrew University
Jérusalem
91120
Israël

Richard (Rik) E. Musty, Ph. D.

Professeur émérite de psychologie
Département de psychologie, College of Arts and Sciences
University of Vermont
Burlington, VT 05405
É-U

Linda Parker, Ph. D.

Professeure et titulaire de la Chaire de recherche du Canada en neurosciences du comportement
Département de psychologie
University of Guelph
Guelph (Ontario) N1G 2W1
Canada

Roger G. Pertwee, MA, D.Phil. D.Sc.

Professeur de neuropharmacologie
Institut des sciences médicales
University of Aberdeen
Aberdeen
AB25 2ZD
Écosse, Royaume-Uni

Keith Sharkey, Ph.D.

Professeur
Département de physiologie, de biophysique et de médecine
University of Calgary
HSC 1745
3330 Hospital Drive NW
Calgary (Alberta) T2N 4N1
Canada

Cory Toth, B.Sc., M.D., C.S.C.N., F.R.C.P.C.

Professeur adjoint de neurosciences
Hotchkiss Brain Institute
Faculté de médecine
University of Calgary
HMRB 155
3330 Hospital Drive NW
Calgary (Alberta) T2N 4N1
Canada

Mark Ware, M.D., M.R.C.P., M.Sc.

Directeur associé
Unité de gestion de la douleur Alan Edwards du CUSM
E19.145 Hôpital général de Montréal
1650, avenue Cedar
Montréal (Québec) H3G 1A4
Canada

REMARQUE IMPORTANTE : Par souci d'exhaustivité et pour des raisons contextuelles, le contenu du présent document comprend de l'information aussi bien sur le cannabis séché que sur certains cannabinoïdes. Toutefois, le cannabis et les cannabinoïdes ne sauraient être considérés comme étant équivalents, bien que les renseignements se rapportant à ceux-ci apparaissent au même endroit dans le texte. Le cannabis est une matière hautement complexe ayant des centaines de constituants chimiques, alors que les cannabinoïdes sont des molécules isolées. L'établissement de comparaisons directes entre le cannabis et les cannabinoïdes devrait forcément tenir compte des différences quant aux voies d'administration, à la posologie, ainsi qu'aux diverses propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de ces différentes substances.

1.0 Le système endocannabinoïde

Le système endocannabinoïde (**Figure 1**) est un ancien système de signalisation lipidique ubiquiste, conservé au cours de l'évolution, que l'on retrouve chez tous les vertébrés, lequel semble jouer un très grand rôle de régulation dans tout le corps humain (1). Le système endocannabinoïde participe à la régulation d'un nombre très vaste de processus physiologiques et physiopathologiques, dont le développement neural, la fonction immunitaire et cardiovasculaire, l'inflammation, l'appétit, le métabolisme et l'homéostasie énergétique, la digestion, le développement osseux, la densité osseuse, la plasticité synaptique et l'apprentissage, la douleur, la reproduction, la maladie psychiatrique, le comportement psychomoteur, la mémoire, les cycles de veille et de sommeil ainsi que la régulation du stress et de l'état émotionnel (2,3,4).

Composantes du système endocannabinoïde

Le système est composé des récepteurs de cannabinoïdes (CB₁ et CB₂) et des ligands du récepteur CB soit la N-arachidonoyl-éthanolamine (c.-à-d. « l'anandamide » ou l'AEA), du 2-arachidonoyl-glycérol (2-AG) ainsi que des enzymes de synthèse et de dégradation des endocannabinoïdes, l'hydrolase d'amide d'acide gras (FAAH) et la monoacylglycérol-lipase (MAGL) (**Figure 1**) (2). L'anandamide et le 2-AG sont considérés comme des médiateurs endogènes primaires de signalisation cannabinoïde, mais d'autres molécules endogènes dont les effets sont semblables à ceux des cannabinoïdes ont également été décrites. Ces autres molécules comprennent le 2-arachidonoylglycérol éther (éther de noladine), la N-arachidonoyl-dopamine (NADA), la virodhamine, l'éthanolamine N-homo- γ -linolénoyl (HEA) et la N-docosatétraénoyléthanolamine (DEA) (2,5,6,7,8). Les molécules telles que le palmitoyl-éthanolamide (PEA) et l'oleoylethanolamide (OEA) ne semblent pas se fixer aux récepteurs cannabinoïdes, mais plutôt à une isozyme spécifique appartenant à une classe de récepteurs nucléaires et de facteurs de transcriptions, les récepteurs activables par les proliférateurs des peroxysomes (PPAR) (8). Ces endocannabinoïdes pourraient toutefois avoir tendance, par inhibition compétitive de l'hydrolase d'amide d'acide gras (FAAH) et par effets allostériques directs, à potentialiser l'effet de l'anandamide sur d'autres récepteurs comme le canal ionique à potentiel de récepteur transitoire vanilloïde de type 1 (TRPV1) (9). On appelle généralement ce type d'effet « effet de l'entourage » (9,10).

Synthèse des endocannabinoïdes

Les endocannabinoïdes sont les dérivés d'acide arachidonique qui sont synthétisés « sur demande » à partir de précurseurs phospholipides membranaires pour répondre au besoin des cellules (2,11,12,13). La production de l'anandamide implique principalement le transfert de l'acide arachidonique de la phosphatidylcholine à la phosphatidyléthanolamine par le N-acyltransférase (NAT) pour aboutir à la N-arachidonoylphosphatidyléthanolamine (NAPE). La NAPE est donc hydrolysée pour former l'anandamide par une phospholipase D spécifique de la NAPE (2,14). Par contre, le 2-AG est principalement synthétisé au moyen d'une hydrolyse à la phospholipase C β du phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate avec l'acide arachidonique à la position *sn*-2 pour produire du diacylglycérol (DAG). Le DAG est donc hydrolysé par la DAG lipase pour former le 2-AG (2,14). Bien que l'anandamide et le 2-AG soient des dérivés de l'acide arachidonique, ils sont synthétisés par des voies différentes de celles par lesquelles les éicosanoïdes sont synthétisés (15). Néanmoins, il semble qu'il pourrait y avoir un dialogue croisé entre les voies des éicosanoïdes et des endocannabinoïdes (15).

Génétique et signalisation au moyen des récepteurs cannabinoïdes

Les endocannabinoïdes tels que l'anandamide et le 2-AG, de même que les phytocannabinoïdes Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), le Δ^8 -THC, le cannabinol et bien d'autres, se lient (avec affinité et efficacité variantes) aux récepteurs CB₁ et CB₂ et les activent, ces derniers étant des récepteurs couplés aux protéines G (GPCR) qui activent la cascade de signalisation à dépendance G_i/G_o (16,17). Les récepteurs sont encodés par des gènes distincts qui se trouvent sur des chromosomes distincts; chez les humains, le locus du gène du récepteur CB₁ (*CNR1*) se trouve sur le chromosome 5q15 tandis que le locus du gène du récepteur CB₂ (*CNR2*) se trouve sur le chromosome 1p36 (18). La séquence codante du *CNR1* consiste en un exon codant pour une protéine de 472 acides aminés (19). La protéine de récepteur CB₁ partage à 97-99 % l'identité de séquence d'acides aminés avec toutes les espèces confondues (humaine, rat, souris) (19). Comme dans la séquence codante du *CNR1*, la séquence codante du *CNR2* ne comprend qu'un seul exon, mais celui-ci code pour une protéine beaucoup plus courte, soit 360 acides aminés de longueur (19). Le récepteur CB₂ humain partage à 48 % l'identité d'acide aminé avec le récepteur CB₁ humain; le récepteur CB₂ de la souris partage à 82 % l'identité de séquence d'acide aminé avec le récepteur CB₂ humain (19).

L'activation des récepteurs CB₁ ou des récepteurs CB₂ couplés aux protéines G_{i/o} aboutit à l'inhibition de l'activité de l'enzyme adénylyl-cyclase, à une baisse de l'accumulation de l'AMP cyclique avec une baisse correspondante de l'activité de la protéine kinase A, ainsi qu'à l'inhibition de l'influx calcique (Ca²⁺) à travers divers canaux du Ca²⁺; elle entraîne aussi la stimulation de canaux K⁺ rectifiants entrants et les cascades de signalisation des protéines kinases activées par des agents mitogènes (3,12). L'anandamide a un effet agoniste partiel sur les récepteurs de CB et se lie avec un peu plus d'affinité au CB₁ par rapport aux récepteurs CB₂ (2,20). Le 2-AG semble bien se lier également aux deux récepteurs CB (avec un peu plus d'affinité pour le CB₁) mais avec plus de puissance et d'efficacité par rapport à l'anandamide aux récepteurs CB (2,20).

Dans le système nerveux central (SNC), l'effet global de l'activation du récepteur CB₁ est la répression de la libération des neurotransmetteurs (5-hydroxytryptamine, glutamate, acétylcholine, GABA, noradrénaline, dopamine, D-aspartate, cholécystokinine) au niveau des synapses inhibitrices et excitatrices avec des effets à court et à long terme (2,16,21). L'inhibition de la libération des neurotransmetteurs intervient au moyen d'un mécanisme de signalisation rétrograde par lequel les endocannabinoïdes synthétisés et libérés depuis les neurones postsynaptiques se répandent vers l'arrière à travers la fente synaptique et se lient aux récepteurs CB₁ situés sur les terminaisons présynaptiques (3). C'est ce mécanisme de signalisation rétrograde qui permet de régler la neurotransmission de manière spatio-temporelle précise (3). Dans les cellules immunitaires, l'activation des récepteurs CB₂ empêche la libération des cytokines ou des chimiokines, et la migration des neutrophiles et des macrophages, entraînant des effets régulateurs complexes sur la fonction du système immunitaire (17).

Expression et distribution des récepteurs cannabinoïdes

La plupart des tissus sont dotés d'un système endocannabinoïde fonctionnel, les récepteurs CB₁ et CB₂ disposant de schémas distincts d'expression tissulaire. Le récepteur CB₁ est l'un des récepteurs couplés aux protéines G les plus abondants dans les systèmes nerveux central et périphérique (17). Ce dernier a été décelé au niveau du cortex cérébral, de l'hippocampe, de l'amygdale, des nuclei basales, de la substantia nigra pars reticulata, des segments internes et externes du globus pallidus et du cervelet (couche moléculaire) et aux niveaux central et périphérique des conduits de la douleur y compris la substance grise periaqueducatale, le noyau RVL (rostral ventrolateral medulla), les régions des neurones primaires afférents de la corne dorsale de la moelle épinière y compris les nocicepteurs périphériques et les interneurons médullaires (4, 21, 22). Le récepteur CB₁ s'exprime également dans plusieurs autres organes et tissus, dont les adipocytes, les leucocytes, la rate, le cœur, les poumons, l'appareil gastro-intestinal (foie, pancréas, estomac, intestin grêle et gros intestin), les reins, la vessie, les organes reproducteurs, les muscles squelettiques, les os, les articulations et la peau (23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41). L'expression du récepteur CB₁ semble être relativement clairsemée dans la région du tronc cérébral (4). Les récepteurs CB₂ sont les plus fortement concentrés dans les tissus et les cellules du système immunitaire tels que les leucocytes et la rate, mais ils peuvent aussi être présents dans l'os et dans une moindre mesure dans les cellules hépatiques ainsi que les cellules nerveuses, dont les astrocytes, les oligodendrocytes et la microglie, et même les sous-populations neuronales (examiné en (42, 43)).

D'autres cibles moléculaires des cannabinoïdes

Outre les récepteurs CB₁ et CB₂ bien connus, plusieurs autres cannabinoïdes se lieraient avec bon nombre d'autres cibles moléculaires. De telles cibles comprennent le troisième récepteur cannabinoïde putatif (GPR55), la famille des canaux cationiques à potentiel de récepteur transitoire (TRP), et une classe de récepteurs nucléaires et de facteurs de transcriptions, les récepteurs activables par les proliférateurs des peroxyosomes (PPAR). Pour plus de détails à ce sujet, veuillez consulter les ressources ci-après : (7,8,20,44). La modulation de ces autres cibles des cannabinoïdes complique davantage les multiples effets des cannabinoïdes déjà connus.

Signal de terminaison

L'action de deux enzymes hydrolytiques, à savoir l'hydrolase d'amide d'acide gras (FAAH) et la monoacylglycerol lipase (MAGL) mettent rapidement fin à la signalisation des endocannabinoïdes (3). La FAAH intervient essentiellement au niveau post-synaptique (45,46) et dégrade de façon préférentielle l'anandamide (13); et la MAGL, quant à elle, intervient au niveau pré-synaptique (45,46) et favorise le catabolisme du 2-AG (13).

Dérégulation du système endocannabinoïde et enjeux thérapeutiques généraux de la consommation des cannabinoïdes

La dérégulation du système endocannabinoïde semble se lier à un certain nombre de situations pathologiques, et les changements que connaît le fonctionnement du système sont soit protecteurs, soit mésadaptés (47). La modulation du système endocannabinoïde au moyen de l'inhibition ciblée des voies métaboliques spécifiques et/ou de l'agonisme ou de l'antagonisme ciblés de ses récepteurs pourrait être prometteuse du point de vue thérapeutique (12). Toutefois, un enjeu majeur et constant dans l'usage routinier des cannabinoïdes psychoactifs (p. ex. le THC) en clinique demeure celui de parvenir au ciblage sélectif du siège de la maladie tout en ménageant d'autres régions du corps telles que les centres du cerveau qui s'occupent de la fonction cognitive et de l'humeur (21,47,48,49,50).

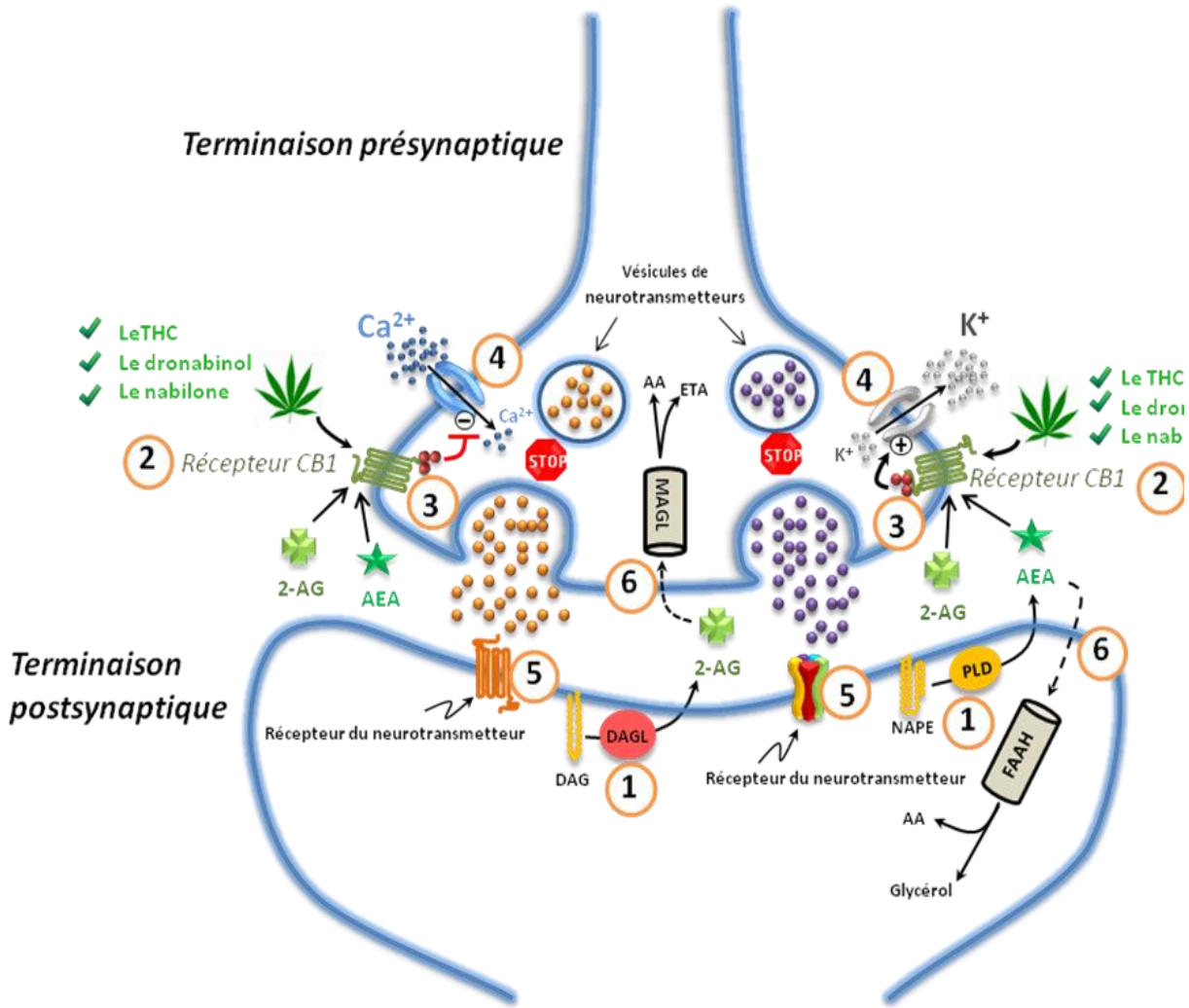


Figure 1. Le système endocannabinoïde dans le système nerveux

(1) Les endocannabinoïdes sont fabriqués « sur demande » au niveau des terminaisons postsynaptiques: l'anandamide (AEA) est produit à partir de l'hydrolyse effectuée par l'intermédiaire de la phospholipase-D (PLD) du lipide membranaire N-arachidonoylphosphatidyléthanolamine (NAPE); le 2-AG est issu de l'hydrolyse effectuée par l'intermédiaire de la diacylglycérol lipase (DAGL) du lipide membranaire diacylglycérol (DAG); (2) Ces endocannabinoïdes (AEA et 2-AG) se répandent de façon rétrograde vers les terminaisons présynaptiques et, à l'instar des cannabinoïdes exogènes tels que le THC (issus du cannabis), le dronabinol et le nabilone, ils se lient et activent les récepteurs présynaptiques CB₁ couplés aux protéines G; (3) La liaison des phytocannabinoïdes et des endocannabinoïdes aux récepteurs CB₁ déclenche l'activation et la libération des protéines G_o et G_i des récepteurs CB et inhibe l'adénylyl-cyclase, entraînant ainsi une baisse de l'accumulation de l'AMP cyclique et l'activité de la protéine kinase A; (4) La libération des protéines G_o et G_i aboutit aussi à l'ouverture des canaux K⁺ rectifiants entrants (représentés par un « + ») engendrant l'hyperpolarisation des terminaisons présynaptiques ainsi que la fermeture des canaux Ca²⁺ (représentés par un « - ») interrompant la libération des neurotransmetteurs inhibiteurs et excitateurs emmagasinés (p. ex. le glutamate, le GABA, la 5-hydroxytryptamine (5-HT), l'acétylcholine, la noradrénaline, la dopamine, le D-aspartate et la cholécystokinine), lesquels (5) une fois libérés se répandent et se lient aux récepteurs postsynaptiques (6). L'anandamide et le 2-AG rentrent dans les terminaisons nerveuses post ou présynaptiques (éventuellement grâce aux actions d'un transporteur spécialisé, symbolisé par une ligne en « pointillé ») où ils sont respectivement catabolisés par l'hydrolase d'amide d'acide gras (FAAH) ou la monoacylglycérol-lipase (MAGL) produisant soit l'acide arachidonique (AA) et l'éthanolamine (ETA) soit l'acide arachidonique et le glycérol. Consulter le texte pour plus de détails. Figure adaptée de (51,52,53).

1.1 Cannabis

1.1.1 Chimie et composition

La marihuana (marijuana) est le nom usuel du *Cannabis sativa* (c.-à-d. le cannabis), un chanvre qui pousse dans les climats tempérés et tropicaux (54). Les feuilles et les sommités fleuries des plantes du *Cannabis* produisent au moins 489 composés distincts répartis en 18 classes chimiques différentes et hébergent plus de 70 différents phytocannabinoïdes (55). Les principaux cannabinoïdes semblent être le delta-9-tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC, THC), le cannabinol (CBN) et le cannabidiol (CBD) (56,57,58), bien que l'abondance relative de ceux-ci et d'autres cannabinoïdes puisse varier en fonction d'un certain nombre de facteurs tels que la variété du *cannabis*, les conditions du sol et les conditions climatiques, ainsi que les techniques de culture (59,60). D'autres cannabinoïdes que l'on retrouve dans le cannabis sont le cannabigérol (CBG), le cannabichromène (CBC), le tétrahydrocannabivarin (THCV) et bien d'autres (55). Dans la plante vivante, ces phytocannabinoïdes existent aussi bien sous forme d'acide monocarboxylique inactif (p. ex. le THCA) que sous forme décarboxylée active (p. ex. le THC). Toutefois, la chaleur (à des températures supérieures à 120 °C) provoque la décarboxylation (p. ex. du THCA au THC) et entraîne une activation biologique (61,62,63). De plus, la pyrolyse transforme chaque membre des centaines de composés contenus dans le cannabis en plusieurs autres composés, dont bon nombre reste encore à caractériser tant d'un point de vue chimique que pharmacologique. Donc, la marihuana (cannabis) peut être considérée comme un médicament brut contenant un nombre important de constituants chimiques et pharmacologiques, et ce n'est que peu à peu que l'on commence à comprendre ses propriétés.

De tous les constituants du cannabis et particulièrement parmi les cannabinoïdes, le Δ^9 -THC est de loin le cannabinoïde le plus étudié et est à l'origine de nombreux, si ce n'est de la plupart des effets physiques et psychotropiques du cannabis. D'autres cannabinoïdes (tels que le CBD, le CBC et le CBG) sont présents en moindre quantité dans la plante et ont peu de propriétés psychotropiques, voire aucune (64). Il est raisonnable de croire qu'environ 10 % (intervalle de 1 à 30 %) est une moyenne de la quantité de Δ^9 -THC contenue dans le cannabis sur le marché clandestin de la drogue au Canada (communication interne). La marihuana séchée fournie actuellement par Santé Canada est composée des sommités fleuries matures de plantes femelles et contient $12,5 \pm 2$ % du total en THC (Δ^9 -THC et acide Δ^9 -THC) et moins de 0,5 % en CBD, en CBG, en CBN et en CBC (65). La lignée MS-17/338 a une teneur en THC généralement supérieure à 10 %, et la partie ayant la concentration en THC la plus élevée est la sommité fleurie à maturité (65). La plante est cultivée puis récoltée conformément aux bonnes pratiques de fabrication, par Prairie Plant Systems Inc. dans le cadre d'un contrat avec Santé Canada (66). En outre, le produit est irradié afin de veiller à ce que les consommateurs dont le système immunitaire s'avère compromis ne soient pas exposés aux spores toxiques qui peuvent contaminer le matériel végétal; la libération des lots de produits finis est basée sur les résultats d'analyses bactériologiques et fongiques ainsi que des analyses du taux d'humidité (65). Des sachets irradiés contenant le cannabis séché sont gardés stériles durant l'entreposage frigorifique de longue durée, le nombre d'organismes microbiens restant inférieur aux limites de détection (communication interne, Santé Canada).

1.1.2 Autres constituants

Le nombre élevé de composés que l'on trouve dans le cannabis compte plusieurs classes chimiques dont les cannabinoïdes, les composés azotés, les acides aminés, les protéines, les enzymes, les glycoprotéines, les hydrocarbures, les alcools simples, les aldéhydes, les cétones et les acides, les acides gras, les esters et les lactones simples, les stéroïdes, les terpènes, les phénols non-cannabinoïdes, les flavonoïdes, les vitamines et les pigments (55). De plus, des différences en ce qui concerne la présence et l'abondance relative de quelques-unes de ces diverses composantes ont été étudiées et des différences ont été relevées entre l'extrait de cannabis, sa vapeur et sa fumée, mais aussi entre les diverses variétés de celui-ci (67). Il convient de noter que la fumée du cannabis contient beaucoup de composés n'ayant pas été détectés ni dans l'extrait ni dans la vapeur de ce dernier, y compris beaucoup d'autres qui sont reconnus ou que l'on soupçonne comme étant cancérigènes ou mutagènes (67,68,69). Par ailleurs, les comparaisons entre la fumée du cannabis et celle du tabac ont révélé que la fumée du cannabis contient bon nombre des agents chimiques cancérigènes que l'on trouve dans la fumée du tabac (68,70).

On en sait relativement peu sur les actions pharmacologiques des divers autres composés contenus dans le cannabis (p. ex. les terpènes, les flavonoïdes). Toutefois, on estime que certains de ces composés (p. ex. les terpènes) possèdent un large spectre d'actions (p.ex. comme antioxydant, anxiolytique, anti-inflammatoire, antibactérien, antinéoplasique, antipaludique), mais cette information provient de quelques études *in vitro* et *in vivo* seulement, et il n'existe aucun essai clinique pour étayer ces affirmations. Les terpènes varient largement dans diverses variétés de cannabis et l'on pense qu'ils sont principalement responsables des différences quant au parfum des différentes souches de cannabis (59). On estime aussi que les terpènes seraient à l'origine des qualités distinctives de l'inhalation du cannabis fumé et éventuellement du « high » associé à l'activité de fumer du cannabis (59), mais encore une fois, cette hypothèse n'a pas

encore fait l'objet d'une étude approfondie. La notion selon laquelle les terpènes pourraient, d'une manière ou d'une autre, modifier ou accentuer les effets des cannabinoïdes (71,72) reste pour l'instant hypothétique étant donné qu'il existe peu, voire aucune, donnée probante préclinique pour étayer cette hypothèse, et qu'à ce jour il n'y a pas encore eu d'essai clinique à ce sujet.

1.1.3 Stabilité et entreposage

La plupart des renseignements sur la stabilité de la marijuana/du cannabis ne font aucune distinction entre le Δ^9 -THC et son acide carboxylique (Δ^9 -THCA). Ce dernier est transformé en Δ^9 -THC par la chaleur lors de la vaporisation ou lors de la cuisson, ou par la pyrolyse lorsqu'il est fumé ou dans l'entrée des chromatographes en phase gazeuse utilisées dans les analyses judiciaires (73). La chaleur, la lumière, l'humidité, l'acidité et l'oxydation touchent la stabilité du cannabis et des cannabinoïdes (74,75). Le National Institute on Drug Abuse (NIDA) signale que les échantillons conservés de ses cigarettes préparées avec soin et normalisées sont stables pendant des mois, particulièrement s'ils sont entreposés sous 0 °C (-18 °C) dans l'obscurité et dans des contenants hermétiquement fermés (76). Toutefois, même à +18 °C, seul un tiers de la teneur du THC est perdu sur cinq ans, avec une certaine augmentation de la concentration du CBN. Il se trouve que les cigarettes à concentration plus faible (1,15 % du THC) perdent davantage de THC comparativement aux cigarettes à plus forte concentration (2,87 % du THC) (76). Les données sur la stabilité du cannabis fournies par Santé Canada indiquent que lorsque conservé au réfrigérateur (4 °C \pm 1 °C) ou dans le congélateur (-17 °C à -20 °C \pm 1 °C), le produit fini demeure stable sur plus de deux ans sans conversion importante du Δ^9 -THCA au Δ^9 -THC ou modification de la couleur ou de l'arôme (communication interne, Santé Canada). La teneur en eau du produit fini fermé hermétiquement est constante à 11-12 % sur une période de 12 mois. Lorsqu'on le conserve à la température ambiante (20 °C \pm 2 °C), on détecte des modifications de la couleur ou de l'arôme du produit fini au bout de neuf mois, et la conversion du Δ^9 -THCA au Δ^9 -THC est décelée en 1,5 mois seulement et augmente pour atteindre près de 25 % en 18 mois (communication interne, Santé Canada). La température de conservation idéale du produit fini du cannabis séché est de 2 °C à 6 °C pour une durée de conservation de 12 mois (communication interne, Santé Canada).

2.0 Pharmacologie clinique

2.1 Pharmacodynamique

Une grande partie des renseignements pharmacodynamiques sur le cannabis renvoie aux effets du principal constituant, le Δ^9 -THC, qui a un effet agoniste partiel sur les deux récepteurs CB (77) et agit au niveau des récepteurs non CB et d'autres cibles (78), et est responsable des effets psychoactifs du cannabis par l'entremise de ses actions sur le récepteur CB₁ (79). Le Δ^8 -THC, un isomère du Δ^9 -THC, se trouve en des quantités plus réduites dans la plante (64), mais tout comme le Δ^9 -THC, il a un effet agoniste partiel sur les deux récepteurs CB et son efficacité et sa puissance sont relativement les mêmes que ceux du Δ^9 -THC dans des essais in vitro (77). Une étude in vivo chez l'animal et une étude clinique laissent supposer que le Δ^8 -THC serait un antiémétique beaucoup plus puissant que le Δ^9 -THC (80, 81).

Le cannabinoïde (CBN) est un produit de l'oxydation du Δ^9 -THC et représente 10 % de l'activité de celui-ci (82). Peu d'études font cas de ses effets, mais d'après un nombre restreint d'études in vitro, il aurait certaines propriétés immunosuppressives (83). Le cannabigérol (CBG) est un agoniste partiel des récepteurs CB_{1/2} et d'après un nombre restreint d'études in vitro, il pourrait avoir certaines propriétés anti-inflammatoires et analgésiques (44,82,84,85). Il pourrait aussi bloquer les récepteurs 5-HT_{1A} et agir comme agoniste du récepteur- α_2 adrénergique (86).

Le cannabidiol (CBD) n'a pas d'effet psychoactif décelable, et ne semble pas se lier aux récepteurs CB₁ ou CB₂ à des concentrations physiologiques significatives, mais il touche l'activité de bon nombre d'autres cibles, y compris les canaux ioniques, les récepteurs et les enzymes (examinés en (16,82,87)). Les résultats d'études précliniques suggèrent que le CBD pourrait avoir des effets anti-inflammatoires, analgésiques, anti-nausées, antiémétiques, antipsychotiques, anti-ischémiques, anxiolytiques et antiépileptiques (examiné en (82,88)).

Le tétrahydrocannabivarin (THCV) a un effet antagoniste sur le récepteur CB₁ et un effet agoniste partiel sur le récepteur CB₂ dans des études in vitro et in vivo (89,90), et les études précliniques laissent entendre qu'il pourrait avoir des propriétés antiépileptiques ou anti-convulsivantes (91).

Une grande partie de ce que l'on sait sur les propriétés bénéfiques de ces cannabinoïdes non-psychoactifs (p. ex. CBD, THCV) provient d'études in vitro et expérimentales chez l'animal et il existe peu d'études cliniques sur ces

substances, voire aucune. Toutefois, les résultats issus de ces études in vitro et chez l'animal laissent entrevoir de potentielles indications thérapeutiques telles que la psychose, l'épilepsie, l'anxiété, les troubles du sommeil, la neurodégénération, l'ischémie cérébrale et myocardique, l'inflammation, la douleur et les réactions immunitaires, les vomissements, la prise d'aliments, le diabète de type 1, la maladie hépatique, l'ostéogénèse et le cancer (examiné en 16,82,92). Pour plus de renseignements sur la pharmacologie des cannabinoïdes, le lecteur est invité à consulter les ressources suivantes (20,82,93).

Interaction entre phytocannabinoïdes et différences phytocannabinoïdes entre diverses souches de cannabis

En dépit des affirmations anecdotiques, il existe peu de renseignements fiables sur les interactions réelles ou potentielles d'importance biologique ou physiologique entre les phytocannabinoïdes, surtout le Δ^9 -THC et le CBD. Les quelques renseignements existants sont complexes et exigent plus de précisions au moyen d'études supplémentaires. Les paragraphes suivants résument les renseignements disponibles à ce sujet.

Facteurs influençant la nature d'interactions éventuelles entre les phytocannabinoïdes

Diverses études ont signalé une potentialisation, une opposition ou une neutralisation des interactions entre le Δ^9 -THC et le CBD (94,95,96,97,98,99,100,101,102,103,104,105,106,107,108,109). Les divergences relevées quant à la nature des interactions entre le Δ^9 -THC et le CBD recensées dans la littérature pourraient s'expliquer par les différences liées aux doses et aux ratios du THC et du CBD utilisés dans les différentes études, les différences au niveau de la voie d'administration et au niveau des effets liés à l'administration (traitement préliminaire au CBD par rapport à l'administration concomitante simultanée), les différences au niveau de la durée du traitement (aiguë par rapport à chronique), les différentes espèces animales utilisées, de même que les paramètres tant biologiques que physiologiques faisant l'objet de l'examen (110).

Interactions entre la pharmacocinétique et la pharmacodynamique

En général, il semble y avoir deux types de mécanismes pouvant régir d'éventuelles interactions entre le CBD et le Δ^9 -THC; celles d'origine pharmacocinétique (102,110) et celles d'origine pharmacodynamique (95,97). En dépit de la nature limitée et complexe des renseignements disponibles, il semble qu'en général, l'administration préliminaire du CBD pourrait potentialiser certains effets du THC (par un mécanisme pharmacocinétique), tandis que l'administration concomitante simultanée du CBD pourrait permettre d'atténuer certains effets du THC (par un mécanisme pharmacodynamique). De plus, le ratio entre les deux phytocannabinoïdes jouerait aussi un rôle pour déterminer si l'effet global sera potentialisateur ou antagoniste. On pourrait observer l'atténuation des effets induits par le THC par l'intermédiaire du CBD lorsque le ratio du CBD et du THC est d'au moins 8 : 1 (± 11.1) (96,109), tandis que le CBD semble potentialiser certains des effets associés au THC lorsque le ratio du CBD et du THC se situe à environ 2 : 1 (± 1.4) (109). La potentialisation des effets du THC par le CBD pourrait être due à l'inhibition du métabolisme du THC dans le foie, entraînant un taux plasmatique plus élevé de THC (102,110). Il n'existe presque aucun renseignement dans la littérature scientifique ou médicale examinée par les pairs concernant les effets de la variation des ratios du CBD et du THC dans le traitement de différents troubles médicaux.

Effets psychologiques et physiologiques associés à la variation des concentrations des phytocannabinoïdes

Il n'existe que très peu d'études ayant examiné les effets neurophysiologiques, cognitifs, subjectifs ou comportementaux qu'entraîne une variation des concentrations du Δ^9 -THC, du CBD ou d'autres cannabinoïdes tels que le cannabichromène (CBC) dans le cannabis fumé (101,111). Lors d'une étude, 24 hommes et femmes en santé qui avaient déclaré avoir consommés du cannabis au moins 10 fois dans leur vie avaient été soumis à un essai clinique inter-et intra-sujets à double insu et contrôlé avec placebo; celui-ci a révélé que des variations délibérées systématiques des niveaux du CBD ou du CBG dans le cannabis fumé n'étaient associées à aucune différence importante dans les essais subjectifs, physiologiques ou de performance mesurés (101). Lors d'une autre étude, les effets subjectifs liés à l'inhalation ou à l'administration par voie orale du matériel végétal de cannabis avaient fait l'objet d'une comparaison directe aux effets de l'inhalation ou de l'administration par voie orale du Δ^9 -THC (en utilisant des doses appariées de Δ^9 -THC) à des sujets normaux en bonne santé (111). Cette étude intra-sujets contrôlée, effectuée par permutation et à double insu a signalé peu de différences fiables entre les conditions liées au THC uniquement et celles liées à la plante entière du cannabis (111). Les auteurs sont en outre arrivés à la conclusion que les autres cannabinoïdes présents dans le matériel végétal du cannabis n'avaient pas modifié les effets subjectifs du cannabis, mais ils ont aussi spéculé que les échantillons de cannabis à teneur plus élevée en cannabinoïdes ou que différents ratios de cannabinoïdes individuels pourraient raisonnablement entraîner des résultats différents, même si aucune donnée probante à l'appui n'a été avancée dans cette étude. Ils ont également émis l'hypothèse voulant que la plante entière de cannabis et le THC seul

pourraient différer en d'autres mesures de résultats plus pertinentes à des entités cliniques (p. ex. la spasticité ou la douleur neuropathique). À l'exception possible d'une étude (112) (voir section 4.6.2.3 douleur liée au cancer) qui a laissé entendre qu'il existe des différences entre l'extrait de la plante entière du cannabis (c.-à-d. le nabiximols, commercialisé sous le nom de Sativex^{MD}) et le THC seul dans l'analgésie de la douleur liée au cancer, aucune autre étude clinique n'a examiné cette possibilité. Une étude a comparé les effets subjectifs et physiologiques du THC par voie orale à ceux liés au nabiximols chez des sujets normaux en bonne santé (107). Les auteurs ont signalé l'absence d'effets modulateurs du CBD (ou d'autres composantes du cannabis) à des doses thérapeutiques faibles du cannabinoïde, à l'exception éventuelle du « high » subjectif (107). Une étude transversale en ligne menée auprès de 1 877 personnes ayant consommé de façon régulière le cannabis a conclu que les personnes qui avaient indiqué avoir consommés le cannabis dont le ratio CBD/THC était plus élevé avaient aussi indiqué avoir éprouvé peu d'épisodes psychotiques (une expérience typiquement liée à l'exposition à des doses plus élevées de THC) (113). Toutefois, les auteurs ont remarqué que les effets étaient subtils. L'étude avait été aussi entravée par un certain nombre de problèmes méthodologiques qui laissent entendre que les conclusions devraient être interprétées avec prudence. En résumé, des études plus approfondies s'imposent afin de déterminer l'influence du CBD et d'autres phytocannabinoïdes ou terpénoïdes aussi bien sur les effets physiologiques ou psychologiques liés à la consommation du Δ^9 -THC que sur tout trouble médical. Il n'existe pas suffisamment de preuves scientifiques et cliniques à l'heure actuelle pour corroborer l'affirmation anecdotique selon laquelle une souche donnée du cannabis pourrait avoir plus de bienfaits qu'une autre en fonction d'un état pathologique particulier.

Tableau 1 (page suivante), adapté à partir d'une revue (114), relève certains des effets pharmacologiques du cannabis dans la marge du dosage thérapeutique. Plusieurs des effets sont biphasiques, par exemple, une activité accrue avec des doses aiguës ou faibles, ou une diminution de l'activité avec des doses plus fortes ou un usage chronique (115,116,117). Les effets diffèrent grandement selon les personnes et peuvent être accrus chez les patients gravement malades, plus âgés, ou qui consomment d'autres médicaments.

L'essentiel des informations disponibles relatives aux effets aigus du cannabis fumé proviennent des études menées auprès de ceux qui le consomment à des fins récréatives, et beaucoup moins d'informations sont disponibles sur des études cliniques menées auprès des patients qui consomment le cannabis à des fins médicales.

Les effets aigus du cannabis fumé ou ingéré comprennent l'euphorie (le « high » de la marijuana) ainsi que des effets cardiovasculaires, bronchopulmonaires, oculaires, psychologiques et psychomoteurs. L'euphorie maximale se produit typiquement dans les 15 minutes après l'avoir fumé et prend généralement plus de temps si administré par voie orale (64). Toutefois, certaines personnes éprouvent de la dysphorie et de l'anxiété (118). Les effets sur le système cardiovasculaire (tachycardie, etc.) s'estompent beaucoup plus rapidement à mesure que le THC est distribué hors du système cardiovasculaire. La tachycardie est le plus fréquent des effets physiologiques associés à la consommation du cannabis (117,119,120,121).

Les effets psychoactifs à court terme de la fumée de cannabis chez ceux qui le consomment à des fins récréatives comprennent l'euphorie, telle que mentionnée plus haut, mais aussi la relaxation, la distorsion du temps, la perception accrue d'expériences sensorielles ordinaires (par exemple se nourrir, regarder des films et écouter de la musique) et une perte des inhibitions pouvant déclencher le rire (122). Cette période est suivie d'une période de dépression (123). Bien qu'il y ait certaines divergences dans les rapports sur les effets aigus du cannabis sur la mémoire et les habiletés motrices (124,125,126), la plupart des revues indiquent que la consommation de cannabis est liée à la déficience d'une variété de tâches cognitives et de la mémoire à court terme (83,123,127,128,129,130). Les niveaux de Δ^9 -THC dans le plasma après avoir fumé le cannabis semblent avoir un effet sur la fonction cognitive qui dépendrait de la dose, du temps et de la concentration (131, 132, 133). La capacité à conduire ou à utiliser de la machinerie complexe, y compris les aéronefs, peut s'avérer considérablement compromise (134,135,136,137).

Tableau 1 : Actions pharmacologiques du cannabis (adapté à partir de l'article (114) avec références supplémentaires)

Systèmes et appareils de l'organisme et effet	Détails des effets
Système nerveux central (SNC)	
Psychologique	Euphorie (« high »), dysphorie, anxiété, dépersonnalisation, précipitation ou aggravation de la psychose. (64,117,118,138,139,140,141,142,143,144,145,146,147,148,149,150,151,152,153,154,155,156,157,158).
Perception	Perception sensorielle élevée, distorsion de l'espace et du temps, hallucinations, perceptions erronées (151,156,159,160,161,162,163).
Sédatif	Dépression généralisée du SNC, endormissement, somnolence; s'ajoutant aux autres déprimeurs du SNC (opiacés et alcool) (117,142,157,158,164,165,166,167,168,169,170,171,172,173,174)
Cognition, rendement psychomoteur	Fragmentation de la pensée, obnubilation, troubles de la mémoire, déficience globale du rendement particulièrement pour les tâches complexes et exigeantes (101,129,134,135,136,137,157,174,175,176,177,178,179,180,181).
Fonction motrice	Manque de coordination, ataxie, dysarthrie, faiblesse (117,162,168,174,182,183).
Analgésique	Effet modéré contre la douleur chronique non liée au cancer (142,157,158,164,165,168,172,173,184,185,186,187,188,189).
Anti-nausées ou antiémétiques; hyperémétiques	Observé après des doses aiguës (88,190,191,192); la tolérance pourrait se produire en cas d'usage chronique (193). L'hyperémèse pourrait être observée avec des doses plus fortes ou en cas d'usage chronique (194,195,196,197,198,199,200,201,202,203,204).
Appétit	Accru chez des sujets normaux en bonne santé mais aussi chez des patients souffrant de l'anorexie et de la cachexie liées au VIH/SIDA (166,167,174,205,206,207,208,209).
Tolérance	Tolérance à la plupart des effets comportementaux et somatiques, y compris le « high » (avec usage chronique) (210,211,212,213,214,215,216,217,218) et (voir la section 2.4).
Dépendance, syndrome d'abstinence	La dépendance a été produite expérimentalement et observée après une intoxication prolongée ((122,156,210,219,220,221) et voir la section 2.4). L'abstinence entraîne des symptômes de sevrage pouvant inclure la colère, l'anxiété, l'agitation, l'irritabilité, l'humeur dépressive, les troubles de sommeil, des rêves étranges, la diminution de l'appétit et la perte de poids corporel ((156,210,222) et voir aussi la section 2.4).
Systèmes cardiovasculaire et cérébrovasculaire	
Fréquence et rythme cardiaques	Tachycardie observée après des doses aiguës; la tolérance se produisant avec exposition chronique (117,119,120,121,157,158,223,224,225,226). Les contractions ventriculaires prématurées, la fibrillation auriculaire, l'arythmie ventriculaire sont aussi observées avec des doses aiguës (121,174,227,228,229,230,231).
Circulation périphérique	Vasodilatation, rougeur de la conjonctive, hypertension en position couchée, hypotension posturale (170,174,225,227,232,233,234).
Débit cardiaque	Débit (227) et demande d'oxygène du myocarde (232) accrus.
Débit sanguin cérébral	Accru avec une dose aiguë, diminué avec usage chronique, variations en fonction de la région (225,235).
Infarctus du myocarde	Risque accru d'un infarctus aigu du myocarde 1 heure après avoir fumé le cannabis, surtout chez des personnes souffrant déjà d'une maladie cardiovasculaire (121,232).
Accident vasculaire cérébral	Risque accru de subir un accident vasculaire cérébral après un épisode aigu de cannabis fumé (227,236,237).
Système respiratoire	
Carcinogénèse et mutagenèse	La fumée du cannabis contient beaucoup des mêmes substances chimiques que la fumée du tabac et les condensats de la fumée du cannabis sont plus cytotoxiques et mutagènes que ceux de

Systèmes et appareils de l'organisme et effet	Détails des effets
	la fumée du tabac (68,70). Des preuves contradictoires lient la fumée du cannabis au cancer (238,239,240,241).
Changements ou inflammations histopathologiques	Consommation chronique du cannabis fumé liée aux changements histopathologiques dans les poumons (hyperplasie des cellules basales, stratification, hyperplasie des cellules caliciformes, désorganisation cellulaire, inflammation, épaissement de la membrane basale et métaplasie des cellules squameuses (242). Consommation à long terme du cannabis fumé liée à la toux, à la production accrue de mucosité et à la respiration sifflante (243).
Bronchodilatation	L'exposition aiguë entraîne la dilatation, éventuellement réversible avec l'exposition chronique (en fumant) (243).
Fonction pulmonaire (VEM1; CVF)	Faible exposition aiguë, éventuellement stimulante; consommation excessive à long terme éventuellement associée à une obstruction accrue et une diminution de la fonction pulmonaire (243,244,245,246,247).
Appareil gastrointestinal	
Actions pharmacologiques générales	Diminution de la motilité gastrointestinale, sécrétion réduite, vidange gastrique et du colôn réduit, actions anti-inflammatoires (31, 157, 189,248).
Foie	Risque accru de stéatose ou de fibrose hépatiques, surtout chez des patients atteints d'hépatite C (33,249,250,251). Respect du traitement de l'hépatite C avec comme résultat l'absence potentielle prolongée de quantités décelables du virus de l'hépatite C (252).
Pancréas	Risque aigu de la pancréatite avec l'usage quotidien excessif (253,254,255,256).
Système musculo-squelettique	
Actions pharmacologiques générales	Effet bénéfique potentiel dans le soulagement de la douleur chronique due à la polyarthrite rhumatoïde (257,258,259) et à la fibromyalgie (158,260,261). Pourrait atténuer la spasticité liée à la sclérose en plaques (164,165,188,262). Pourrait avoir une incidence négative sur la guérison des os (263).
Yeux	
Actions pharmacologiques générales	Diminution de la pression intraoculaire (264,265).
Système immunitaire	
Actions pharmacologiques générales	Effets immunomodulateurs complexes avec des effets supprimeurs et stimulants (administration aiguë et chronique) (24,266).
Appareil reproducteur	
Hommes	Avec usage chronique, antiandrogène, diminution du compte de spermatozoïdes et de leur motilité, altération morphologique des spermatozoïdes chez l'animal (et éventuellement chez les humains) (267,268). Possibilité de développer une tolérance à ces effets. Possibles effets inhibiteurs sur le comportement sexuel chez les hommes (269).
Femmes	Effets non concluants chez les femmes (peut-être dû à la tolérance), mais des changements au cycle menstruel, la suppression de l'ovulation et des effets complexes sur la sécrétion de prolactine observés chez les animaux femelles (268,270,271). Effets inhibiteurs ou stimulants en fonction de la dose sur le comportement sexuel chez les femmes (269).

2.2 Pharmacocinétique

Cette section se limite à la pharmacocinétique humaine de cannabis fumé et vaporisé, aux préparations orales, y compris les médicaments sur ordonnance à base de cannabinoïdes comme le dronabinol (Marinol^{MD}) et le nabiximols (Sativex^{MD}) (Δ^9 -THC et CBD) et aux autres voies d'administration (p. ex. rectale, topique).

2.2.1 Absorption

2.2.1.1 Cannabis fumé

L'inhalation de fumée de cannabis déclenche un début d'action plus rapide (en quelques minutes), des concentrations des cannabinoïdes plus élevées dans le sang et une durée plus courte des effets de la pharmacodynamique, comparativement à l'administration par voie orale (62). La quantité de Δ^9 -THC produite par les cigarettes de cannabis n'est pas uniforme et constitue une variable essentielle dans l'évaluation de l'absorption (62). La source végétale et la composition de la cigarette ainsi que l'efficacité et la façon de fumer du consommateur sont autant de facteurs non contrôlés (62,272). Même si l'on signale que les fumeurs peuvent doser leur apport en THC en adaptant leur comportement de consommation afin d'obtenir les niveaux désirés de Δ^9 -THC, d'autres raisons pourraient expliquer les différences observées dans la topographie de la consommation (274). L'absorption du Δ^9 -THC par inhalation est extrêmement rapide, quoiqu'assez variable, avec une biodisponibilité de 2 à 56 % par la voie fumée, selon la profondeur de l'inhalation, de la durée de l'apnée et de la rétention de la bouffée (275,276). En pratique, une teneur maximale de 25 à 27 % du THC dans une cigarette de cannabis est absorbée ou libérée dans le système circulatoire à partir de la teneur totale disponible (117,277).

Des cigarettes de cannabis standardisées ont été développées par le National Institute on Drug Abuse (NIDA), et les relations entre la teneur en Δ^9 -THC du cannabis, la dose administrée et les niveaux dans le plasma ont été étudiées. Les concentrations plasmatiques moyennes de Δ^9 -THC se situaient à $7,0 \pm 8,1$ ng/mL et à $18,1 \pm 12,0$ ng/mL en une seule inhalation d'une cigarette de cannabis à faible teneur en Δ^9 -THC de 1,75 % (dose totale disponible ~16 mg Δ^9 -THC) ou une cigarette de cannabis à forte teneur en Δ^9 -THC de 3,55 % (dose totale disponible ~34 mg Δ^9 -THC) (62). Le cannabis fumé contenant 1,64 % de Δ^9 -THC (dose moyenne disponible de 13,0 mg de Δ^9 -THC) a donné une pointe moyenne de niveau de THC dans le plasma de 77 ng/mL (278). Il en est de même de la consommation des joints de cannabis contenant 1,8 % de Δ^9 -THC (dose totale disponible ~14 mg Δ^9 -THC) qui a donné une pointe moyenne de niveaux de THC dans le plasma d'environ 75 ng/mL, tandis qu'avec 3,6 % de Δ^9 -THC (dose totale disponible ~28,8 mg Δ^9 -THC) on a pu atteindre une pointe moyenne des niveaux de Δ^9 -THC dans le plasma de 100 ng/mL (279). Une quantité de 25 mg de cannabis fumé contenant 2,5, 6 ou 9,4 % de Δ^9 -THC (doses totales disponibles de ~0,6, 1,5, ou 2,4 mg de Δ^9 -THC) était associée à la pointe de concentrations plasmatiques moyennes du Δ^9 -THC de 10, 25, ou 45 ng/mL de Δ^9 -THC respectivement (172). Une cigarette de cannabis fumé (poids moyen de $0,79 \pm 0,16$ g) contenant 6,8 $\pm 0,2$ % de THC, 0,25 $\pm 0,08$ % de CBD, et 0,21 $\pm 0,02$ % de CBN (p/p) produisant une teneur totale en THC, en CBD et en CBN de 54, 2,0 et 1,7 mg respectivement de ces cannabinoïdes par cigarette était associée à une concentration médiane en THC dans le sang total d'environ 60 ng/mL de Δ^9 -THC (marge de 13 à 63 ng/mL) (280).

2.2.1.2 Cannabis vaporisé

La vaporisation du cannabis a été étudiée comme autre solution à la fumée. Les avantages potentiels de la vaporisation comprennent la formation d'une plus petite quantité de sous-produits toxiques comme le monoxyde de carbone, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et le goudron, ainsi qu'une extraction plus efficace du Δ^9 -THC de la matière végétale du cannabis (273,281,282,283,284). Les effets subjectifs et les concentrations plasmatiques du Δ^9 -THC obtenus par la vaporisation du cannabis sont comparables à ceux obtenus chez le cannabis fumé avec une absorption un peu plus rapide avec l'atomiseur comparativement à la fumée, selon une étude (273). En outre, l'étude a révélé que l'atomiseur était bien toléré, sans effets indésirables signalés, et généralement préféré par rapport à la fumée par les sujets du test (273). Même s'il a été signalé que la vaporisation se prête facilement à l'autodosage (comme il a été affirmé pour la fumée) (273,283), l'usage adéquat de l'atomiseur visant une administration optimale de cannabis à des fins thérapeutiques doit être établi plus en détail (284). La quantité et le type de cannabis placé dans l'atomiseur, la température et la durée de la vaporisation ainsi que le volume du ballon, sont autant de paramètres qui peuvent influencer l'émission de Δ^9 -THC (283). La bioéquivalence de la vaporisation comparée à la fumée n'a pas été totalement établie. L'inhalation du cannabis vaporisé (0,9 g de 3,56 % de Δ^9 -THC, dose totale disponible de 32 mg de Δ^9 -THC) chez un groupe de patients prenant des doses à libération soutenue de la morphine ou de l'oxycodone a donné des niveaux de concentration plasmatique moyenne de

Δ^9 -THC de 126,1 ng/mL en l'espace de 3 minutes après le début de l'inhalation de cannabis, mais diminuant rapidement pour se situer à 33,7 ng/mL de Δ^9 -THC en 10 minutes, et atteignant 6,4 ng/mL de Δ^9 -THC en 60 minutes (187). La pointe de concentration de Δ^9 -THC était atteinte en 3 minutes chez tous les participants de l'étude (187). Les notations du « high » subjectif maximal étaient enregistrées à 60 minutes du début de l'inhalation avec un score du « high » subjectif plus haut et plus soutenu chez des personnes prenant de l'oxycodone par rapport à celles qui prenaient de la morphine (187). Aucun changement statistiquement significatif n'avait été signalé pour l'ASC₁₂ de la morphine ou de l'oxycodone, cependant, il semblait y avoir une baisse statistiquement significative dans la concentration maximale (C_{max}) du sulfate de morphine et du retard dans le temps nécessaire pour atteindre la C_{max} de la morphine lors de l'exposition au cannabis (187).

2.2.1.3 Voie orale

Bien que les effets sur le système nerveux central et les effets physiologiques se ressentent en quelques minutes seulement par la voie fumée ou par vaporisation (129,285), ceux-ci se produisent en fonction d'une échelle temporelle en heures en ce qui concerne l'ingestion (285,286). L'administration orale ne permet qu'un déclenchement d'action plus lent, des pics des niveaux de concentrations sanguines des cannabinoïdes plus bas et une durée prolongée des effets pharmacodynamiques par rapport à la fumée (62). L'effet psychotropique ou « high » est observé plus rapidement par la voie fumée que par la voie orale, et c'est la raison pour laquelle la voie fumée semble être la voie préférée d'administration pour de nombreuses personnes, surtout pour ceux qui utilisent le cannabis à des fins récréatives (287).

En ce qui concerne les médicaments sur ordonnance à base de cannabinoïdes administrés par voie orale tels que le Δ^9 -THC synthétique (dronabinol, commercialisé sous le nom de Marinol^{MD}), seulement 10 à 20 % de la dose administrée entre dans la circulation systémique, indiquant un métabolisme de premier passage intensif (174). L'administration d'une dose unique de 2,5 mg de dronabinol chez des volontaires en bonne santé était associée à une concentration plasmatique moyenne maximale (C_{max}) de Δ^9 -THC de 0,7 ng/mL (marge de 0,3 à 1 ng/mL) et à un temps moyen de 2 h (marge de 30 min à 4 h) pour atteindre le pic de concentration plasmatique de Δ^9 -THC (174). Une dose unique de 5 mg de dronabinol a donné une concentration plasmatique moyenne maximale (C_{max}) de Δ^9 -THC de 1,8 ng/mL (marge de 0,4 à 3,3 ng/mL), tandis qu'une dose unique de 10 mg a produit une concentration plasmatique moyenne maximale (C_{max}) de Δ^9 -THC de 6,2 ng/mL (marge de 3,5 à 9 ng/mL) (174). Encore une fois, le temps moyen au pic de la concentration plasmatique de Δ^9 -THC se situait entre 30 minutes et 3 h. L'administration deux fois par jour du dronabinol (doses individuelles de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg b.i.d.) chez des volontaires en santé a produit des valeurs de concentration plasmatique maximale (C_{max}) de Δ^9 -THC de 1,3 ng/mL (marge de 0,7 à 1,9 ng/mL), 2,9 ng/mL (marge de 1,2 à 4,7 ng/mL), et de 7,9 ng/mL (marge de 3,3 à 12,4 ng/mL) respectivement, avec un temps au pic de la concentration plasmatique de Δ^9 -THC compris entre 30 minutes et 4 h après administration par voie orale (174). Le dosage continu pendant sept jours avec des doses de 20 mg du dronabinol (doses quotidiennes totales de 40 à 120 mg de dronabinol) a produit des concentrations plasmatiques moyennes de Δ^9 -THC de ~20 ng/mL (288).

Il est possible d'ingérer du Δ^9 -THC par voie orale au moyen d'aliments contenant du cannabis (p. ex. beurre, huile, brownies, biscuits) et des thés préparés à base de feuilles et de sommités fleuries. L'absorption d'une dose orale de 20 mg de Δ^9 -THC dans un biscuit au chocolat a été décrite comme étant absorbée lentement et de façon incertaine (272), avec une disponibilité systémique de seulement 4 à 12 % (278). Bien que la plupart des sujets aient eu des pics de concentration plasmatique de Δ^9 -THC (6 ng/mL) d'entre 1 et 2 heures après ingestion, certains des 11 sujets de l'étude ont eu leur pic à 6 heures et plusieurs ont eu plus d'un pic (62). La consommation de brownies préparés avec du cannabis contenant 2,8 % de Δ^9 -THC (44,8 mg de Δ^9 -THC total) était associée aux changements comportementaux, bien que les effets aient pris du temps à survenir et étaient variables (286). Les effets se sont produits entre 2,5 et 3,5 heures après la prise de la dose. L'on a aussi noté de modestes changements dans le rythme cardiaque et à la pression sanguine. Les concentrations plasmatiques de Δ^9 -THC n'étaient pas mesurées dans cette étude. Dans une autre étude, la consommation des brownies renfermant une faible dose de Δ^9 -THC (9 mg de Δ^9 -THC/brownie) était associée à des pics de concentrations plasmatiques moyennes de Δ^9 -THC de 5 ng/mL Δ^9 -THC (111). La consommation de brownies contenant une forte dose de Δ^9 -THC (~13 mg Δ^9 -THC/brownie) était associée à des pics de concentrations plasmatiques moyennes de Δ^9 -THC de 6 ou de 9 ng/mL Δ^9 -THC selon que le THC dans les brownies provenait du matériel végétal ou il y était ajouté comme du THC pur (111). En utilisant des quantités équivalentes de Δ^9 -THC, l'inhalation par la fumée du cannabis a produit des pics de concentrations plasmatiques de Δ^9 -THC plusieurs fois (cinq à six fois voire plus) plus élevés que lorsque le Δ^9 -THC était ingéré par voie orale (111). L'on a documenté des cas de thé préparé à base de sommités fleuries du cannabis

séché (19,1 % de Δ^9 -THCA (acide tétrahydrocannabinolique), 0,6 % de Δ^9 -THC), cependant, il est probable que la biodisponibilité du Δ^9 -THC soit plus faible que celle atteinte par la fumée en raison de la faible solubilité dans l'eau du Δ^9 -THC et des effets de premier passage dans le foie (289).

2.2.1.4 Voie oromucosale

À la suite d'une seule administration oromucosale de nabiximols (Sativex^{MD}) (quatre vaporisations totalisant 10,8 mg de Δ^9 -THC et 10 mg de CBD), les pics de concentration plasmatique moyenne du THC (~5.5 ng/mL) et du CBD (~3 ng/mL) se produisent généralement entre 2 et 4 heures, quoiqu'il y ait une variabilité interindividuelle plus grande entre les pics de concentrations plasmatiques des cannabinoïdes, le temps du début des effets et le pic de ceux-ci (290). Lorsqu'administrées par voie oromucosale, les concentrations sanguines du Δ^9 -THC et des autres cannabinoïdes sont plus faibles que celles atteintes par l'inhalation du même dosage de cannabis fumé, mais les concentrations sanguines du Δ^9 -THC étaient comparables à celles observées lorsque le dronabinol était administré par voie orale (108,290). L'administration oromucosale de nabiximols se prête facilement à l'autodosage (107,259,291,292).

2.2.1.5 Voie rectale

Bien que le Δ^9 -THC en soi ne s'absorbe pas par la voie rectale, la prodrogue, le hémisuccinate de Δ^9 -THC l'est; ce fait, en plus d'une diminution du métabolisme de premier passage par voie rectale entraînent une biodisponibilité plus élevée du Δ^9 -THC de 52 à 61 % par la voie rectale que par la voie orale (293,294,295,296,297). Les concentrations plasmatiques du Δ^9 -THC sont dépendantes de la dose et du véhicule et varient aussi selon la structure chimique de l'ester de THC (296). Chez les humains, les doses par voie rectale de 2,5 à 5,0 mg du hémisuccinate de l'ester de Δ^9 -THC ont été associées à des pics de concentration plasmatique de Δ^9 -THC allant de 1,1 à 4,1 ng/mL, dans un délai de 2 à 8 heures et des pics de concentrations de carboxy- Δ^9 -THC allant de 6,1 à 42,0 ng/mL, dans un délai de 1 à 8 heures après administration (293).

2.2.1.6. Voie topique

Les cannabinoïdes sont hautement hydrophobes, rendant ainsi le transport à travers la couche aqueuse de la peau l'étape de limitation du taux dans le processus de diffusion (62). Il n'existe aucune étude clinique faisant état de l'absorption percutanée d'onguents, de crèmes ou de lotions contenant du cannabis. Toutefois, certaines recherches ont été menées sur l'émission transdermique de cannabinoïdes synthétiques et naturels au moyen d'un timbre dermal (298,299). Un timbre contenant 8 mg de Δ^8 -THC a produit une concentration plasmatique à l'état d'équilibre moyenne de 4,4 ng/mL de Δ^8 -THC en 1,4 heure chez un modèle de cobaye, et cette concentration était maintenue pendant au moins 48 heures (298). Les perméabilités du cannabidiol (CBD) et du cannabinol (CBN) s'étaient révélées être dix fois plus élevées que celles du Δ^8 -THC (300).

2.2.2 Distribution

La distribution du Δ^9 -THC est fonction du temps et commence immédiatement après l'absorption. Il est essentiellement absorbé par les tissus adipeux et les organes hautement perfusés tels que le cerveau, le cœur, les poumons et le foie (62). Le THC a un grand volume apparent de distribution d'environ 10 L/kg, en raison de sa forte liposolubilité (301). La liaison du Δ^9 -THC et de ses métabolites aux protéines plasmatiques est d'environ 97 % (302,303). Le Δ^9 -THC est principalement lié aux lipoprotéines de basse densité, dont jusqu'à 10 % est présent dans les globules rouges (304), tandis que le métabolite, 11-hydroxy THC, est fortement lié à l'albumine, 1 % seulement se trouvant dans la fraction libre (305).

Les concentrations de Δ^9 -THC les plus élevées se trouvent dans le cœur et les tissus adipeux, les niveaux atteignant 10 et 1 000 fois celui du plasma, respectivement (306). En dépit du haut degré de perfusion du cerveau, la barrière hématoencéphalique semble limiter l'accès et l'accumulation de Δ^9 -THC dans cet organe (62,307,308) et le délai dans la corrélation entre le pic de concentration plasmatique et les effets psychoactifs peut être attribué au temps nécessaire au Δ^9 -THC pour traverser cette barrière (272).

Le Δ^9 -THC s'accumule et dans les tissus adipeux et y est retenu, et sa libération depuis ce site de stockage dans le sang est lent (307). On ignore si le Δ^9 -THC persiste dans le cerveau à long terme; toutefois, la présence d'un déficit intellectuel résiduel chez les forts consommateurs de cannabis abstinents laisse entendre que le Δ^9 -THC pourrait être retenu dans le cerveau au moins à court terme (179,309). Une étude expérimentale chez l'animal suggère que la privation d'aliments ou l'administration de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) chez les rats accélère la lipolyse et la libération du Δ^9 -THC depuis leur réserve de graisse; toutefois, il s'impose davantage de

recherches afin de déterminer si ces effets sont associés à de l'intoxication ou à des changements comportementaux et cognitifs (310).

2.2.3 Métabolisme

En majeure partie, le métabolisme des cannabinoïdes se produit dans le foie et des métabolites différents prédominent selon les voies d'administration (62,272). Le métabolisme complexe du Δ^9 -THC implique l'oxydation allylique, l'époxydation, la décarboxylation et la conjugaison (272). Le Δ^9 -THC est oxydé par les oxydases à fonction mixte 2C9, 2C19 et 3A4, associés au cytochrome P450 (CYP) métabolisant les xénobiotiques (62). Les principaux métabolites initiaux du Δ^9 -THC sont le 11-hydroxy Δ^9 -THC actif et le 11-nor-9-carboxy Δ^9 -THC inactif (62). Le 11-hydroxy Δ^9 -THC est rapidement formé par l'action susmentionnée des oxydases microsomaux dans le foie, des niveaux plasmatiques de ce métabolite étant parallèles à la durée de l'action observable de la drogue (311,312).

De toute évidence, l'administration orale du Δ^9 -THC entraîne une meilleure métabolisation du Δ^9 -THC au métabolite 11-hydroxy, comparativement à l'administration par la fumée (ou par la vaporisation), produisant des concentrations plasmatiques comparables de Δ^9 -THC et de 11-hydroxy- Δ^9 -THC par la voie orale versus celles obtenues par l'inhalation (276). Les renseignements médicaux présents sur la monographie du dronabinol (Marinol^{MD}) laissent entendre que des doses uniques du Δ^9 -THC de 2,5 mg, de 5 mg et de 10 mg chez des volontaires en santé entraînent des valeurs de la concentration plasmatique moyenne (C_{max}) du 11-hydroxy Δ^9 -THC de 1,19 ng/mL (marge de 0,4 à 1,9 ng/mL), 2,23 ng/mL (marge de 0,7 à 3,7 ng/mL), et de 7,51 ng/mL (marge de 2,25 à 12,8 ng/mL) respectivement (174). L'administration deux fois par jour du dronabinol (doses individuelles de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg b.i.d.) chez des volontaires en santé a produit des valeurs de concentration plasmatique maximale (C_{max}) de 1,65 ng/mL (marge de 0,9 à 2,4 ng/mL), de 3,84 ng/mL (marge de 1,5 à 6,1 ng/mL), et de 7,95 ng/mL (marge de 4,8 à 11,1 ng/mL) de 11-hydroxy Δ^9 -THC respectivement (174). Le délai nécessaire avant l'atteinte de la C_{max} du 11-hydroxy Δ^9 -THC se situait entre 30 minutes et 4 h, avec une moyenne d'environ 2,5 h (174). Plus important encore, le 11-hydroxy Δ^9 -THC a des propriétés psychomimétiques équivalentes à celles du Δ^9 -THC (276,313,314). Le 11-nor-9-carboxy Δ^9 -THC psycho-inactif est le principal métabolite acide du Δ^9 -THC excrété dans l'urine (315) et il est le cannabinoïde souvent dépisté dans l'analyse judiciaire des liquides organiques (316,317).

Les polymorphismes des isozymes CYP pourraient aussi avoir une incidence sur la pharmacocinétique du THC (et du 11-nor-9-carboxy Δ^9 -THC). Par exemple les sujets homozygotes pour la variante allélique *CYP2C9*3* ont révélé des concentrations plasmatiques de Δ^9 -THC nettement plus élevées, une surface sous la courbe (SSC) plus large, et une diminution considérable de la clairance, entre autres mesures, par rapport à l'homozygote du *CYP2C9*1* ou à l'hétérozygote du **1/*3* (318).

Les xénobiotiques ne sont pas seulement métabolisés par les CYP mais ils modulent également le niveau d'expression et l'activité de ces enzymes; ils sont par conséquent un point central dans les interactions médicamenteuses et les effets indésirables des médicaments (319). Les hydrocarbures aromatiques polycycliques que l'on trouve dans la fumée de tabac (et de cannabis) augmentent l'expression de CYP1A2 (320), alors que le THC, le cannabidiol (CBD) et le cannabinoïde (CBN) inhibent l'activité des enzymes CYP1A1, 1A2 et 1B1 (58). Il est aussi démontré que le CBD inhibe la formation des métabolites de Δ^9 -THC catalysés par le CYP3A4, avec moins d'effet sur le CYP2C9 (301), bien que suffisamment pour diminuer la formation de 11-hydroxy THC (102,321).

Les résultats des expériences in vitro indiquent aussi que le Δ^9 -THC inhibe le CYP3A4, le CYP3A5, le CYP2C9 et le CYP2C19, alors que le CBD inhibe le CYP2C19, le CYP3A4 et le CYP3A5, bien que des concentrations plus fortes que celles vues en clinique sont nécessaires pour qu'il y ait inhibition (58,290). Bien que peu d'études aient visé spécifiquement à évaluer les interactions entre le cannabis et d'autres médicaments, *per se*, bon nombre, si ce n'est la plupart des études qui se sont intéressées aux effets thérapeutiques du cannabis (p.ex. le cannabis fumé, vaporisé ou ingéré par voie orale) et aux médicaments à base de cannabinoïde (p.ex. le dronabinol, le nabilone, le nabiximols) ont été menées auprès de patients qui prenaient en même temps d'autres médicaments (p. ex. des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens, des opioïdes, des antidépresseurs, des anticonvulsivants, des inhibiteurs de protéase), et en général, ces dernières n'avaient pas signalé d'augmentations significatives des cas d'effets indésirables graves liés à la *combinaison* de cannabis ou des cannabinoïdes et ces autres médicaments. Néanmoins, les cliniciens devraient surveiller de près les patients lorsqu'ils consomment du

cannabis ou des cannabinoïdes en même temps que d'autres médicaments métabolisés par les enzymes mentionnés plus haut.

La monographie du produit Sativex^{MD} met en garde contre la combinaison de Sativex^{MD} et de l'amitriptyline ou du fentanyl (ou des opioïdes connexes) qui sont métabolisés par les cytochromes CYP3A4 et 2C19 (290). La fumée de cannabis ainsi que le dronabinol administré par voie orale peuvent aussi avoir un effet sur les pharmacocinétiques des médicaments antirétroviraux (322). De plus, comme il est observé avec la fumée du tabac, la fumée de cannabis a la capacité d'induire le CYP1A2, augmentant ainsi le métabolisme des xénobiotiques biotransformés par cet isozyme tel que la théophylline (323) ou les médicaments antipsychotiques clozapine ou olanzapine (324). **Pour plus de renseignements sur des interactions entre médicaments, consultez la section 6.2.**

2.2.3.1 Voie inhalée

Les valeurs plasmatiques du 11-hydroxy THC apparaissent rapidement et augmentent peu après celles du Δ^9 -THC, environ 15 minutes après avoir commencé à fumer (325). Les pics de concentrations plasmatiques du 11-hydroxy THC sont d'environ 5 à 10 % du THC parent et le profil de la surface sous la courbe (SSC) de ce métabolite est en moyenne de 10 à 20 % du THC parent (312). Des résultats semblables ont été obtenus avec l'administration de THC par intraveineuse (326).

Les pics des valeurs plasmatiques du 11-nor-9-carboxy THC se produisent entre 1,5 et 2,5 heures après avoir fumé et forment environ le tiers de la concentration du THC parent (235). Après l'oxydation, les métabolites résultant de la biotransformation de type phase II du médicament libre ou de l'hydroxy-THC apparaissent sous forme de conjugués glucuronés(272).

2.2.3.2 Voie orale

Après des doses par voie orale de Δ^9 -THC, le THC parent et son métabolite actif, le 11-hydroxy- Δ^9 -THC, ayant une puissance semblable sinon supérieure à celle du Δ^9 -THC, sont présents à des concentrations à peu près égales dans le plasma (276,286,327). Les niveaux plasmatiques du métabolite 11-hydroxy actif atteints par l'administration orale sont d'environ trois fois supérieures à ceux observés dans le plasma par la voie fumée (312). Les concentrations de la drogue parente et du métabolite atteignent leur sommet à environ 2 à 4 heures après la prise orale et diminuent pendant plusieurs jours. La clairance corporelle complète du Δ^9 -THC et son métabolite hydroxylé sont en moyenne d'environ 0,2 L/kg à l'heure, mais varie en raison de la complexité de la distribution des cannabinoïdes (174).

2.2.4 Excrétion

Les niveaux plasmatiques du Δ^9 -THC diminuent rapidement après avoir cessé de fumer. Les concentrations plasmatiques moyennes de THC sont d'environ 60 % et 20 % des pics de concentrations plasmatiques obtenus 15 et 30 minutes respectivement après avoir fumé (328), et se situent sous 5 ng/mL de THC, 2 heures après avoir fumé (276). L'élimination du THC et de ses métabolites se produit par les fèces (65 %) et par l'urine (20 %) (62). Après cinq jours, de 80 % à 90 % de la dose totale est excrétée (312). Toutefois, le THC d'une seule dose peut être détecté dans le plasma jusqu'à 13 jours chez les fumeurs chroniques probablement en raison de son stockage excessif dans des réserves graisseuses du corps et de sa libération de celles-ci (329).

À la suite d'une dose par voie orale, le THC et ses métabolites sont aussi excrétés par les fèces et par l'urine (312,62). L'excrétion biliaire est la principale voie d'élimination, dont environ la moitié d'une dose par voie orale de THC radiomarqué est récupérée des fèces dans les 72 heures après l'administration, par opposition à une quantité de 10 à 15 % de THC récupérée de l'urine (312).

Le déclin du Δ^9 -THC dans le plasma est multiphasique et les estimations de la demi-vie terminale du Δ^9 -THC chez les humains ont augmenté à mesure que les méthodes analytiques sont devenues plus sensibles (301). Alors que les chiffres sur la demi-vie de l'élimination terminale du Δ^9 -THC semblent varier, il est probablement juste de dire qu'elle dure en moyenne quatre jours et pourrait être beaucoup plus longue (62). La variabilité des mesures de la demi-vie terminale est due tant à la dépendance de cette mesure sur la sensibilité de l'essai que sur la durée et le choix du moment au cours duquel les mesures sanguines sont effectués (330). De faibles niveaux de métabolites du THC ont été décelés pendant plus de cinq semaines dans l'urine et les fèces des consommateurs de cannabis (301). Le degré de consommation de Δ^9 -THC ne semble pas influencer la demi-vie plasmatique du Δ^9 -THC (272,331).

2.3 Relations entre la pharmacocinétique et la pharmacodynamique

Une grande partie de l'information sur les relations entre la pharmacocinétique et la pharmacodynamique liées aux cannabinoïdes (surtout le Δ^9 -THC) provient des études sur la consommation du cannabis à des fins récréatives et non sur des études qui s'intéressent à son utilisation pour des raisons thérapeutiques; mais dans l'un et l'autre cas cette relation dépend dans une certaine mesure au moment précis au cours duquel il s'était effectué des observations suite à l'administration des cannabinoïdes. De plus, la relation temporelle entre les concentrations plasmatiques de Δ^9 -THC et ses effets cliniques ou thérapeutiques, psychotropes, cognitifs et moteurs n'est pas claire. Il est souvent le cas que l'apparition de ces effets tardent par rapport aux concentrations plasmatiques de Δ^9 -THC, et l'on sait que la tolérance se développe à certains des effets, mais pas à d'autres ((101,151,330) et voir aussi (187) et la section 2.4 Tolérance et dépendance).

Comme mentionné plus haut, la relation entre la dose (et la concentration plasmatique) par rapport à la réponse pour des applications thérapeutiques possibles sont mal définies, sauf pour ce qui est de l'information obtenue sur le dosage oral du dronabinol (Δ^9 -THC synthétique, commercialisé sous le nom de Marinol^{MD}), le nabiximols (un extrait botanique du cannabis contenant des concentrations approximativement égales de Δ^9 -THC et de CBD et bien d'autres cannabinoïdes, terpénoïdes et flavonoïdes, commercialisé sous le nom de Sativex^{MD}) ou le nabilone (l'analogue du Δ^9 -THC synthétique, commercialisé sous le nom de Cesamet^{MD}) pour leurs indications limitées (174,290,332). Les interprétations de la pharmacocinétique du Δ^9 -THC sont aussi compliquées par la présence de métabolites actifs, particulièrement le 11-hydroxy THC psychoactif, qui atteint des concentrations supérieures après une administration par voie orale que par inhalation (286,327).

Les concentrations plasmatiques visées de Δ^9 -THC dans le plasma ont été extrapolées à partir de la réponse du « high » subjectif qui peut ou non être associée aux applications thérapeutiques possibles. Divers modèles pharmacodynamiques présentent des estimations d'une concentration du plasma sanguin dans l'intervalle de 7 à 29 ng/mL de Δ^9 -THC nécessaire à la production d'un effet « high » subjectif maximal de 50 % (330). D'autres études suggèrent que les concentrations plasmatiques de Δ^9 -THC liées à 50 % de l'effet « high » maximal varient entre 2 et 250 ng/mL de Δ^9 -THC (médiane de 19 ng/mL; moyenne de 43 ng/mL Δ^9 -THC) pour ce qui est de la fumée et de l'administration par voie intraveineuse, tandis que par la voie orale, les taux vont de 1 à 8 ng/mL Δ^9 -THC (médiane et moyenne de 5 ng/mL Δ^9 -THC) (111,333). Les concentrations de sérum entre 7 et 10 ng/mL (sang total, environ 3 à 5 ng/mL) ont été comparées à une concentration d'alcool dans le sang de 0,05 % associée aux facultés affaiblies du conducteur (133).

Cannabis fumé

La simulation de multiples dosages avec une cigarette à 1 % de THC contenant 9 mg de Δ^9 -THC a provoqué un « high » maximal environ 45 minutes après le dosage initial, et a diminué à 50 % de cet effet de pointe environ 100 minutes après avoir fumé (151). Un intervalle de dosage d'une heure avec cette dose donnerait un « high continu » et le temps de recouvrement après la dernière dose serait de 150 minutes (c.-à-d. 2,5 h). Le pic de concentration plasmatique de Δ^9 -THC pendant ce dosage est estimé à environ 70 ng/mL.

Une étude clinique a signalé une augmentation du pic du rythme cardiaque et « l'effet plaisant de la drogue » perçu en 7 minutes après que les sujets du test aient fumé 1 g de cigarette de cannabis contenant 1,8 % ou 3,9 % de THC (doses moyennes de Δ^9 -THC étant de 18 mg ou de 39 mg respectivement) (129). Les deux doses ont révélé des différences statistiquement significatives quant aux mesures subjectives et physiologiques, comparativement au placebo; la dose plus élevée était aussi considérablement différente de la dose moins élevée en ce qui a trait aux effets subjectifs, mais pas aux effets physiologiques tels que le rythme cardiaque. La modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique de la relation entre la concentration et l'effet du Δ^9 -THC sur les paramètres du SNC et sur le rythme cardiaque laisse entendre que les effets provoqués par le THC tardent à paraître par rapport à la concentration plasmatique du THC, lesquels effets ayant une durée bien plus longue que ceux des concentrations plasmatiques du Δ^9 -THC (334). L'estimation de la demi-vie d'équilibrage du rythme cardiaque était d'environ 7 minutes, mais il fluctuait entre 39 et 85 minutes en ce qui concerne divers paramètres du SNC (334). D'après ce modèle, les effets sur le SNC se sont développés plus lentement et ont duré plus longtemps par rapport aux effets sur le rythme cardiaque.

La performance psychomotrice et les effets subjectifs et physiologiques associés aux concentrations du sang total du Δ^9 -THC chez des fumeurs excessifs et chroniques du cannabis après un épisode aigu de la fumée du cannabis ont fait l'objet d'une étude (280). Les sujets ont déclaré avoir fumé un joint par jour au cours des 14 jours précédant le lancement de l'étude (marge de 0,7 à 12 joints par jour) (280). Pendant l'étude, les sujets ont fumé une cigarette de cannabis (poids moyen de $0,79 \pm 0,16$ g) contenant $6,8 \pm 0,2$ % de THC, $0,25 \pm 0,08$ % de CBD, et $0,21 \pm 0,02$ % du CBN (p/p) produisant une teneur totale en THC, en CBD et en CBN de 54, 2,0 et 1,7 mg, respectivement de ces cannabinoïdes par cigarette. La pointe moyenne du niveau de concentration sanguin du THC et la pointe des données de l'échelle analogique visuelle pour différentes mesures subjectives s'est produite 15 minutes après avoir commencé de fumer (280). D'après les auteurs de l'étude, la relation pharmacodynamique et pharmacocinétique a décrit une hystérésis dans le sens antihoraire (c.-à-d. dans des cas où pour la même concentration plasmatique d'une drogue (p. ex. le THC), les effets pharmacologiques s'en sont trouvés davantage sentis ultérieurement qu'ils ne l'étaient plus tôt) pour tous les effets subjectifs mesurés (p.ex. « effet plaisant de la drogue », « high », « défoncé », « stimulé », « tranquille », « anxieux » et « agité »). Ce type spécifique de relation démontre un manque de corrélation entre les concentrations sanguines de THC et les effets observés, débutant tout de suite après avoir fini de fumer et se poursuivant pendant les phases initiales de distribution et d'élimination (280). Tous les participants ont signalé un pic de « high » subjectif allant de 66 à 85 sur l'échelle analogique visuelle avec le pic des concentrations du sang total de THC au moment de ces réponses allant de 13 à 63 ng/mL (280). À la suite de l'entame de la fumée du cannabis, le rythme cardiaque a connu une augmentation considérable au bout de 30 minutes, la tension artérielle diastolique ne s'est abaissée de façon importante qu'à partir du délai de 30 minutes à 1 heure, et la tension artérielle systolique et la fréquence respiratoire n'avaient changé à aucun moment (280).

Cannabinoïdes administrés par voie orale et oromucosale

Les effets subjectifs et physiologiques suite à l'administration contrôlée de nabiximols (Sativex^{MD}) ou du THC par voie orale ont fait l'objet d'une comparaison (107). Des augmentations dans la tension artérielle systolique ont été notées après l'administration de faibles doses (5 mg) et des doses élevées (15 mg) par voie orale de THC, de même que de faibles doses (5,4 mg de Δ^9 -THC et 5 mg de CBD) et des doses élevées (16,2 mg de Δ^9 -THC et 15 mg de CBD) de nabiximols, les effets atteignant leurs pics à environ 3 heures après l'administration (107). En revanche, la tension artérielle diastolique s'est abaissée entre 4 et 8 heures après la prise de la dose. Le rythme cardiaque a augmenté après tous les traitements actifs. Une augmentation statistiquement importante du rythme cardiaque par rapport au placebo a été observée suite à une forte dose par voie orale du THC (15 mg de Δ^9 -THC) et une forte dose du nabiximols (16,2 mg de Δ^9 -THC et 15 mg de CBD), mais les auteurs ont indiqué que les augmentations semblaient moins significatives cliniquement par rapport à celles enregistrées typiquement pour le cannabis fumé (107). De fortes doses par voie orale du THC (15 mg de Δ^9 -THC) et du nabiximols (16,2 mg de Δ^9 -THC et 15 mg de CBD) ont été associées aux « effets plaisants de la drogue » beaucoup plus importants comparativement au placebo, tandis que de faibles doses de nabiximols (5,4 mg de Δ^9 -THC et 5 mg de CBD) ont été associées aux « effets plaisants de la drogue » nettement plus élevés comparativement à 5 mg de THC (107). Un sentiment subjectif du « high » a été signalé comme étant beaucoup plus important après 15 mg par voie orale du THC par rapport au placebo et à 5 mg par voie orale du THC. En revanche, ni les fortes doses ni les faibles doses du nabiximols n'avaient été signalées comme produisant un sentiment

statistiquement important du « high » subjectif. Les sujets de l'étude ont signalé avoir été plus anxieux à 4 heures environ après l'administration par voie orale de 5 mg du THC, à 5,5 heures suite à la prise de la faible dose de nabiximols et à 4,5 heures suite à la prise de la forte dose de nabiximols (107). Tous les traitements médicamenteux actifs ont provoqué significativement plus d'anxiété par rapport au placebo. Après administration par voie orale de 15 mg du THC, l'on a observé que la concentration plasmatique du THC avait une faible corrélation positive, mais statistiquement importante avec la tension artérielle systolique et diastolique, « l'effet plaisant de la drogue », et le « high » (107). Après administration de nabiximols à dose élevée, l'on a aussi observé des corrélations positives entre les concentrations plasmatiques du THC et les résultats sur les mesures « anxieux », « l'effet plaisant de la drogue », « high », « stimulé » et le M-scale (marihuana-scale) (107). Comme chez d'autres chercheurs, les auteurs de cette étude ont fait état de ce que les corrélations linéaires entre les concentrations plasmatiques du THC et les effets physiologiques ou subjectifs étaient faibles. En fin, bien que le cannabidiol ne semble pas moduler les effets du THC, les auteurs ont suggéré qu'il aurait peut-être atténué l'ampleur du « high » subjectif. (107).

2.4 Tolérance, dépendance et symptômes de sevrage

Tolérance

La tolérance telle que définie par le Liaison Committee on Pain and Addiction (le comité de liaison sur la douleur et la dépendance, un comité mixte composé de représentants de l'American Pain Society, l'American Academy of Pain Medicine, et l'American Society of Addiction Medicine) est un état d'adaptation par lequel l'exposition à une drogue entraîne des changements qui débouchent sur une diminution de l'un ou plusieurs effets de celle-ci au fil du temps (335).

La tolérance aux effets du cannabis ou des cannabinoïdes semble provenir en grande partie des mécanismes pharmacodynamiques plutôt que pharmacocinétiques (211). Les études précliniques indiquent que la tolérance *pharmacodynamique* est principalement liée aux changements de la disponibilité des récepteurs cannabinoïdes, surtout le récepteur CB₁ pour émettre des signaux. Deux mécanismes moléculaires indépendants, mais étroitement liés, sont à l'origine de ces changements: la désensibilisation des récepteurs (ou le découplage du récepteur des événements d'émission de signaux intracellulaires en aval et la régulation à la baisse résultant de l'internalisation et/ou de la dégradation du récepteur) (336). De plus, dans le cerveau, la tolérance semble varier selon les régions, indiquant des mécanismes cellulaires et spécifiques de tissus qui réglementent la désensibilisation et la régulation à la baisse (consulter la revue de Gonzalez et coll. (211)). Cela se vérifierait également pour d'autres tissus ou organes, renseignant sur les raisons pour lesquelles la tolérance se développe à certains des effets du cannabis et des cannabinoïdes et pas à d'autres. Chez l'animal, l'ampleur et le délai de la tolérance semble être fonction de l'espèce utilisée, du genre de ligand du cannabinoïde, du dosage et de la durée du traitement, et des mesures appliquées pour déterminer la tolérance (211). La tolérance *pharmacocinétique* (y compris des modifications dans l'absorption, la distribution, la biotransformation et l'excrétion) a également été documentée, mais celle-ci semble s'observer à un degré moindre par rapport à la tolérance pharmacodynamique (337). Dans le contexte clinique, la tolérance aux effets du cannabis ou des cannabinoïdes peuvent éventuellement être allégés en combinant de faibles doses du cannabis ou des cannabinoïdes avec un ou plusieurs médicaments thérapeutiques supplémentaires (338).

La tolérance à la plupart des effets du cannabis et des cannabinoïdes peut se développer après quelques doses seulement et elle se dissipe aussi rapidement suivant l'interruption de son administration (118). Chez des sujets normaux, la tolérance se développe aux effets du cannabis sur l'humeur, la pression intraoculaire, l'EEG, la performance psychomotrice, la nausée, ainsi que sur le système cardiovasculaire (212,213). Il y a également des éléments de preuves qui laissent entendre que la tolérance peut se développer aux effets du cannabis sur le sommeil (examiné dans l'article (161)). Tel que mentionné plus haut, la dynamique de la tolérance diffère selon les effets, et se manifeste plus facilement et rapidement pour certains effets que d'autres (214,215). Une étude d'imagerie à l'aide de la tomographie par émission de positrons auprès de fumeurs journaliers chroniques du cannabis a révélé une régulation à la baisse réversible et sélective régionalement des récepteurs cannabinoïdes CB₁ du cerveau (339). Cette constatation pourrait permettre d'expliquer les résultats obtenus d'une autre étude randomisée en double aveugle contrôlé contre placebo qui ont démontré que les sujets qui avaient déclaré avoir consommés du cannabis *fréquemment* (entendu dans cette étude comme étant les résultats des analyses toxicologiques positifs pour le cannabis lors du dépistage, au moins 10 expositions au cannabis immédiatement avant le lancement de l'étude et répondant aux critères du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-IV)) ont présenté des réactions émoussées aux effets aggravants psychotomimétiques, anxiogènes, de la modification de la perception, de la réduction de la fonction cognitive et de l'augmentation du niveau du cortisol lié au THC par rapport aux témoins, mais notamment, pas à ses effets euphoriques (216). Une autre étude a révélé que la tolérance à certains des effets du cannabis, y compris la tolérance au « high »,

s'est développée lorsque le THC a été administré par voie orale (30 mg quatre fois par jour; dose quotidienne totale de 120 mg) (207) et aussi lorsqu'une dose à peu près équivalente a été fumée (cigarette de 3,1 % de THC; quatre fois par jour) (340). Curieusement, il n'y a eu aucune diminution de l'effet stimulant l'appétit, quelle que soit la voie d'administration.

Une étude ouverte non contrôlée et randomisée du nabiximols pour une durée initiale de cinq semaines chez des patients atteints de la sclérose en plaques et souffrant de la douleur neuropathique centrale a révélé l'absence de la tolérance pharmacologique (mesuré selon la modification du dosage quotidien moyen du nabiximols), même après presque deux ans de traitement chez un groupe de patients choisis (217). Une autre étude à long terme et à prolongation ouverte du nabiximols chez des patients atteints de spasticité causée par la sclérose en plaques a appuyé cette étude, révélant aussi l'absence de la tolérance pharmacologique (mesuré selon la modification du dosage quotidien moyen de nabiximols), après presque un an de traitement (218).

Dépendance et sevrage

La dépendance peut être classée sous deux concepts indépendants, mais que dans certaines situations sont interdépendants : la dépendance physique et la dépendance psychologique (c.-à-d. accoutumance) (335). D'après la définition du Liaison Committee on Pain and Addiction, la dépendance physique est un état d'adaptation qui se manifeste par un syndrome de sevrage d'une catégorie de drogue spécifique pouvant se produire suite à une interruption abrupte, à une réduction rapide de la dose, à une diminution de la concentration sanguine du médicament et/ou à l'administration d'un antagoniste (190). La dépendance psychologique (c.-à-d. l'accoutumance) est une maladie neurobiologique, primaire, chronique dont les facteurs psychosociaux et environnementaux en influencent le développement et les manifestations; elle se caractérise par l'un ou plusieurs des comportements suivants: perte de la capacité à faire preuve de retenue dans l'usage de la drogue, usage compulsif, continuation de l'usage malgré ses effets néfastes, et état de manque (335). Dans le DSM-IV-TR, le terme « dépendance » est étroitement relié au concept de l'accoutumance, qui peut ou non comprendre la dépendance physique et est caractérisé par la consommation, malgré les dommages et la perte de contrôle sur la consommation (341).

Il est démontré que la dépendance au cannabis (physique et psychologique) se produit surtout avec une grande consommation de façon chronique (122,156,210). Le système endocannabinoïde participe au comportement d'acquisition et du maintien de la consommation de la drogue et à divers processus comportementaux et physiologiques associés à la dépendance psychologique ou à l'accoutumance (2). La dépendance physique se manifeste très souvent dans l'apparition des symptômes de sevrage lorsque l'usage est interrompu de façon abrupte ou abandonné. Les symptômes de sevrage se produisent au cours du premier ou du deuxième jour suivant l'interruption de la consommation de cannabis (fumée ou par voie orale), et les pics des effets se produisent habituellement entre les jours 2 et 6; la plupart des symptômes se résorbent en une à deux semaines (342). Les symptômes les plus courants sont la colère ou l'agression, l'irritabilité, l'anxiété, l'agitation, des cauchemars ou des rêves étranges, l'insomnie et des difficultés à dormir, un état de manque, le mal de tête, une diminution de l'appétit ou une perte de poids (156,210,222). D'autres symptômes comprendraient une humeur dépressive, des frissons, des douleurs à l'estomac, des tremblements et la sudation (156,210,222).

3.0 Posologie

Observations générales

Le cannabis compte bon nombre de variables qui sont incompatibles avec le modèle standard de la prescription de médicaments (277). La pharmacologie complexe des cannabinoïdes, des différences génétiques entre individus au niveau de la structure du récepteur cannabinoïde et de son fonctionnement, des différences génétiques entre individus quant au métabolisme des cannabinoïdes ayant une incidence sur la biodisponibilité, l'exposition antérieure au cannabis et aux cannabinoïdes et l'expérience avec ceux-ci, la tolérance pharmacologique aux cannabinoïdes, les modifications de la distribution et de la densité des récepteurs cannabinoïdes et/ou de leurs fonctionnements suite à un trouble médical, la teneur variable de la matière végétale du cannabis et les différents schémas posologiques et voies d'administration qui ont servi à différentes études de recherche, sont autant de facteurs qui contribuent à la difficulté de l'établissement des schémas posologiques uniformes du cannabis (et/ou des cannabinoïdes) (277,328).

Bien que des posologies précises ne soient pas établies, certaines lignes directrices « brutes » relatives à la posologie du cannabis fumé ou vaporisé ont été publiées (voir ci-dessous). Outre sa consommation par la fumée ou la vaporisation, le cannabis est reconnu pour être consommé en produits cuisinés tels que des biscuits ou des brownies ou bu en thé ou en infusions. Toutefois, l'absorption par voie orale de ces produits est lente et erratique, le déclenchement de ses effets retardé, et les effets durent plus

longtemps par rapport à la fumée (voir section 2.2) ; de plus les posologies de produits administrés par voie orale sont encore moins bien établies, contrairement à la fumée et à la vaporisation (111,286,289,343). D'autres formes de préparation rapportées dans la littérature profane comprennent les beurres, les huiles, les compresses, les crèmes, les onguents et les teintures à base de cannabis (64,344,345,346,347), mais encore une fois, elle ne contient aucune information sur les posologies et la plupart des renseignements sont de nature anecdotique.

La posologie demeure hautement individualisée et repose très largement sur le titrage (277). Les patients sans expérience antérieure avec le cannabis qui amorcent une thérapie à base du cannabis pour la première fois sont mis en garde de débiter par une très petite dose et de cesser la thérapie si des effets indésirables ou inacceptables se produisent. La consommation du cannabis fumé ou inhalé ou par voie orale devrait se faire lentement, en respectant une pause de quelques minutes entre chaque bouffée et en attendant 30 à 60 minutes entre chaque bouchée des produits à base de cannabis consommés par voie orale (p. ex. des biscuits, et des produits de boulangerie) afin d'en jauger la force de ses effets ou d'éventuelle surdose.

Dose thérapeutique minimale et marges posologiques

Des renseignements obtenus sur la monographie de Marinol^{MD} (dronabinol) indiquent qu'**une dose quotidienne par voie orale aussi faible que 2,5 mg de Δ^9 -THC est associée à un effet thérapeutique (p.ex. traitement de l'anorexie/cachexie liées au VIH/SIDA).** Naturellement, la posologie variera en fonction du trouble sous-jacent et des plusieurs autres variables mentionnées ci-dessus. Les marges posologiques du Marinol^{MD} (dronabinol) varient de 2,5 mg à 40 mg de Δ^9 -THC par jour. Les marges posologiques du Cesamet^{MD} (nabilone) varient de 0,2 mg à 6 mg par jour (332,348). Les marges posologiques du Sativex^{MD} (nabiximols) varient d'une vaporisation (2,7 de mg Δ^9 -THC et 2.5 mg de CBD) à 16 vaporisations (43,2 mg de Δ^9 -THC à 40 mg de CBD) par jour (290,349).

Diverses enquêtes publiées dans la littérature examinée par les pairs ont laissé entendre que la majorité des personnes qui utilisent le cannabis fumé ou ingéré par voie orale à des fins médicales ont rapporté une consommation d'environ 10 à 20 g de cannabis par semaine ou environ 1 à 3 g par jour (165,277,350).

Surveillance

Actuellement, il n'existe pas de lignes directrices sur la surveillance de patients qui prennent le cannabis à des fins médicales.

3.1 Fumée

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (351), un joint typique contient entre 0,5 et 1,0 g de matière végétale de cannabis (poids moyen de 750 mg) dont la teneur en THC peut varier entre 7,5 et 225 mg (c.-à-d. généralement entre 1 et 30 %; voir **Tableau 2**). La quantité d'autres cannabinoïdes, principalement le cannabinoïde (CBN) et le cannabidiol (CBD), est habituellement beaucoup moindre. La quantité réelle de Δ^9 -THC présente dans la fumée varie grandement et on l'estime entre 20 et 70 %, le reste étant perdu dans la combustion ou la fumée secondaire (277). De plus, la biodisponibilité du Δ^9 -THC (la fraction du Δ^9 -THC dans la cigarette qui atteint le courant sanguin) par la voie fumée est variable (de 2 à 56 %) et est influencée par la topographie de la fumée (le nombre, la durée et l'espacement entre les bouffées ainsi que le temps de rétention et le volume inhalé) (276). En outre, l'attente d'une récompense par la drogue peut aussi influencer les dynamiques de consommation (352). Ainsi, la dose réelle de Δ^9 -THC absorbée lorsque fumée n'est pas facilement quantifiable, mais a été estimée à environ 25 % de la teneur totale disponible en Δ^9 -THC dans une cigarette (117,277).

Relation entre une dose fumée et une dose par voie orale

Peu d'information existe relative à la conversion d'une « dose fumée » du THC à une dose par voie orale équivalente, toutefois, la multiplication de la « dose fumée » du Δ^9 -THC par un facteur de conversion de 2,5 (afin de corriger les différences entre la biodisponibilité du Δ^9 -THC au moyen de la voie fumée (~25%) versus la voie orale (~10%)) peut produire une dose orale approximativement équivalente du Δ^9 -THC (117). La « dose fumée » peut être définie comme la dose en mg de Δ^9 -THC disponible dans la *cigarette*. Par exemple, la fumée d'une cigarette contenant 75 mg de Δ^9 -THC en poids (voir **rangée 4 du tableau 2** [10 % de Δ^9 -THC, 750 mg de la matière végétale séchée]) produirait une dose orale estimative de 187,5 mg de Δ^9 -THC (75 mg de Δ^9 -THC X 2,5 = 187,5 mg de Δ^9 -THC). Veuillez consulter les **tableaux 3, 4 et 5** pour plus d'information sur les conversions entre les doses orales et fumées du Δ^9 -THC.

Tableau 2 : Relation entre le pourcentage de THC présent dans la matière végétale et la dose (en mg de THC) disponible dans un joint moyen

% de THC	mg de THC par 750 mg de matière végétale séchée* (« joint moyen »)
1	7,5
2,5	18,75
5	37,5
10†	75†
15	112,5
20	150
30	225

* OMS poids moyen

† Consulter le texte à la section 3.1 pour plus de détails.

Tableau 3 : Facteurs de conversion approximatifs du Δ^9 -THC fumé ou consommé par voie orale

	à la dose fumée†	à la dose par voie orale‡
De la dose fumée†		<p>Multiplier la dose du Δ^9-THC (en mg) dans la matière végétale séchée devant être fumée par un facteur de 2,5 pour obtenir la dose estimative du Δ^9-THC (en mg) devant être ingérée par voie orale.</p> <p>(Dose fumée en mg X 2,5 = dose orale en mg)</p>
De la dose par voie orale‡	<p>Diviser la dose du Δ^9-THC (en mg) devant être ingérée par voie orale par un facteur de 2,5 pour obtenir la dose estimative du Δ^9-THC (en mg) devant être fumée.</p> <p>(Dose orale en mg ÷ 2,5 = dose fumée en mg)</p>	

† Une « dose fumée » peut être définie comme la teneur totale en Δ^9 -THC disponible dans une cigarette de cannabis (calculée en multipliant le pourcentage de Δ^9 -THC par la quantité totale en gramme de cannabis dans la cigarette).

‡ Une « dose par voie orale » est définie comme la quantité totale de Δ^9 -THC qui est ingérée par voie orale.

Tableau 4 : Outil de référence rapide des doses fumées par rapport aux doses estimatives par voie orale du Δ^9 -THC

« Dose fumée »† % de THC dans une cigarette de cannabis de 750 mg (quantité totale disponible de mg de Δ^9-THC)	Dose par voie orale estimative (mg de Δ^9-THC) ‡
1 % de THC (7,5 mg)	18,8 mg
2 % de THC (15 mg)	37,5 mg
2,5 % de THC (18,8 mg)	46,8 mg
3 % de THC (22,5 mg)	56,3 mg
5 % de THC (37,5 mg)	93,8 mg
7,5 % de THC (56,3 mg)	140,6 mg
10 % de THC (75 mg)	187,5 mg
12,5 % de THC (93,8 mg)	234,4 mg
15 % de THC (112,5 mg)	281,3 mg
20 % de THC (150 mg)	375 mg

† Une « dose fumée » est définie comme la quantité totale disponible (en mg) de Δ^9 -THC dans une cigarette de cannabis standard (joint de 750 mg).

‡ Une dose par voie orale est définie comme la quantité totale (en mg) de Δ^9 -THC qui est ingérée par voie orale.

Les chiffres dans le tableau sont arrondis à la décimale la plus proche.

Tableau 5 : Outil de référence rapide des doses administrées par voie orale par rapport aux doses estimatives fumées du Δ^9 -THC

Dose par voie orale† (mg de Δ^9 -THC)	« Dose fumée » estimative‡ (Quantité totale disponible de mg de Δ^9 -THC de la matière végétale séchée dans la cigarette)
0,25	0,1
0,5	0,2
0,75	0,3
1	0,4
1,25	0,5
1,5	0,6
1,75	0,7
2	0,8
2,25	0,9
2,5	1
2,75	1,1
3	1,2
3,25	1,3
3,5	1,4
3,75	1,5
4	1,6
4,25	1,7
4,5	1,8
4,75	1,9
5	2
6	2,4
7	2,8
8	3,2
9	3,6
10	4
15	6
20	8
25	10
30	12
40	16
50	20
75	30
100	40

† Une dose par voie orale est définie comme la quantité totale (en mg) de Δ^9 -THC qui est ingérée par voie orale.

‡ Une « dose fumée » est définie comme la quantité totale disponible (en mg) de Δ^9 -THC dans une cigarette de cannabis standard (joint de 750 mg).

Les chiffres dans le tableau sont arrondis à la décimale la plus proche.

Tableau 6 : Comparaison entre le cannabis et les médicaments sur ordonnance à base de cannabinoïdes

Cannabinoïdes Rx	Cannabinoïdes (Nom générique)	Nom enregistré	Principaux constituants/ Source	Statut officiel au Canada	Indications approuvées	Commencement (C)/ durée de l'action (D)	Voie d'administration	Couvert par la province ou le territoire
	Dronabinol†	Marinol ^{MD} †	Δ^9 -THC synthétique	Approuvé†	Anorexie liée au SIDA associée à la perte de poids; Nausée et vomissements graves consécutifs à la chimiothérapie anticancéreuse	C : 30 à 60 mins D : 4 à 6 h	Voie orale	Man.†; N.-B.†; N.-É.†; Ont. †; Î.-P.-É.†; Qc†; Yn†
	Nabilone	Cesamet ^{MD}	Analogue synthétique du Δ^9 -THC	Approuvé	Nausée et vomissements graves consécutifs à la chimiothérapie anticancéreuse	C : 60 à 90 mins D : 8 à 12 h	Voie orale	Alb.; C.-B.; Man.; N.-B.; T.-N.; N.-É.; Nt; T.N.-O. ; Ont.; Î.-P.-É.; Qc; Sask.; Yn
	Nabiximols (THC+CBD et d'autres cannabinoïdes, terpénoïdes et flavonoïdes mineurs)	Sativex ^{MD}	Extraits botaniques des souches établies et bien caractérisées de <i>C. sativa</i>	Approuvé*	*	C : 15 à 40 mins D : 2 à 4 h	Vaporisateur oromucosal	N.-É.
Produit végétal	Cannabis. (fumé)	S.O.	<i>C. sativa</i> (divers)	Pas un produit approuvé	S.O.	C : 5 mins D : 2 à 4 h	Fumée	S.O.
	Cannabis. (vaporisé)	S.O.	<i>C. sativa</i> (divers)	Pas un produit approuvé	S.O.	C : 5 mins D : 2 à 4 h	Inhalation à l'aide d'un vaporisateur	S.O.
	Cannabis. (voie orale, comestible)	S.O.	<i>C. sativa</i> (divers)	Pas un produit approuvé	S.O.	C : 30 à 60 mins D : 8 à 12 h	Voie orale	S.O.
	Cannabis. (topique)	S.O.	<i>C. sativa</i> (divers)	Pas un produit approuvé	S.O.	S.O.	Topique	S.O.

† Fabrication du produit abandonnée par son fabricant (post-commercialisation; à partir de février 2012; non pour des raisons d'innocuité).

* Pour Sativex^{MD}, les autorisations de mise sur le marché suivantes s'appliquent :

Autorisation de mise sur le marché standard : Traitement auxiliaire pour le soulagement symptomatique de la spasticité chez les adultes souffrant de sclérose en plaques qui n'ont pas suffisamment répondu à d'autres formes de traitement et chez qui l'on décèle une amélioration significative lors de l'essai initial du traitement.

Autorisation de mise sur le marché avec conditions : Traitement auxiliaire pour le soulagement symptomatique de la douleur neuropathique chez les adultes souffrant de sclérose en plaques et comme traitement analgésique d'appoint pour les patients

adultes atteints d'un cancer avancé qui présentent une douleur modérée ou grave pendant un puissant traitement opioïde administré à la plus forte dose tolérée contre une douleur de fond persistante.

Concentrations plasmatiques de Δ^9 -THC après la fumée

En se servant d'un protocole de consommation par la fumée rythmée, la concentration plasmatique moyenne de Δ^9 -THC après une première inhalation d'une cigarette de cannabis contenant 3,55 % de Δ^9 -THC était de 18,1 ng/mL (marge de 1,8 à 37,0 ng/mL) avec un pic de concentration plasmatique moyen de Δ^9 -THC atteignant 162 ng/mL (marge de 76 à 267 ng/mL) après sept bouffées ou la presque totalité de la consommation de la cigarette (276,328). Les pics de concentration plasmatique de Δ^9 -THC dans l'intervalle de 50 à 100 ng/mL sont associés à un « high » subjectif ((279) et (section 2.3) et peuvent par conséquent être facilement atteints en fumant une seule cigarette de cannabis contenant 3,55 % de Δ^9 -THC (900 mg de matière végétale, 32 mg de Δ^9 -THC total disponible) (328). Si la moyenne de la marijuana actuelle que l'on retrouve dans la rue contient 10 % de THC, alors les joints provenant de cette source peuvent contenir une dose disponible de 75 mg de Δ^9 -THC et pourrait entraîner l'atteinte rapide des concentrations plasmatiques élevées de Δ^9 -THC de (> 100 ng/mL Δ^9 -THC). Les souches de cannabis encore plus puissantes produiraient des concentrations plasmatiques de THC encore plus élevées.

Concentrations plasmatiques de Δ^9 -THC après la fumée et l'efficacité thérapeutique

Il existe un nombre restreint d'études d'efficacité sur la quantité de cannabis nécessaire pour obtenir un effet thérapeutique (voir **tableau 7** pour un bref aperçu, ainsi que des renseignements dans le présent document pour de plus amples informations). Une étude canadienne d'établissement de la posologie a révélé qu'une seule inhalation d'une dose de 25 mg de cannabis fumé (teneur en Δ^9 -THC de 9,4 %; dose totale disponible de Δ^9 -THC = 2,35 mg) a produit une concentration plasmatique moyenne du Δ^9 -THC de 45 ng/mL à 2 minutes de l'entame de la fumée (172). L'étude a rapporté des améliorations du sommeil et le soulagement chez les patients souffrant de la douleur neuropathique chronique (172). En se servant de la formule de conversion susmentionnée pour traduire les doses fumées en des doses estimatives consommées par voie orale du Δ^9 -THC, 2,35 mg de Δ^9 -THC dans la matière végétale séchée correspondrait à une dose par voie orale estimative de 5,9 mg de Δ^9 -THC.

Veuillez consulter les **tableaux 3, 4 et 5** pour plus d'information sur les conversions entre les doses orale et fumée du Δ^9 -THC. Veuillez consulter le **tableau 7** pour une liste d'essais cliniques sur le cannabis fumé et des détails sur ces essais.

3.2 Voie orale

L'information pharmacocinétique décrite dans la section 2.2.1.3 indique l'absorption erratique et lente de Δ^9 -THC par voie orale et les doses orales sont estimées d'après l'information sur la monographie du Marinol^{MD} (dronabinol). Une dose de 10 mg deux fois par jour de Marinol^{MD} (20 mg au total de Δ^9 -THC par jour) a produit un pic de concentration plasmatique de Δ^9 -THC moyen de 7,88 ng/mL (marge de 3,33 à 12,42 ng/mL) avec une biodisponibilité allant de 10 à 20 % (174). Par comparaison, la consommation d'un biscuit au chocolat contenant 20 mg de Δ^9 -THC a entraîné un pic de concentration plasmatique de Δ^9 -THC moyen de 7,5 ng/mL (marge de 4,4 à 11 ng/mL), avec une biodisponibilité de 6 % (278). Le thé préparé avec des feuilles et des sommets fleuris de cannabis est documenté, mais aucune donnée n'est disponible quant à son efficacité (289). Pour convertir une dose par voie orale à une « dose fumée » estimative, la dose par voie orale est divisée par un facteur de conversion de 2,5 (117). Par conséquent, une dose par voie orale de 20 mg de Δ^9 -THC serait approximativement équivalente à une « dose fumée » de 8 mg de Δ^9 -THC. Veuillez consulter les **tableaux 3, 4 et 5** pour plus d'information sur les conversions de la dose orale à la dose fumée du Δ^9 -THC.

Marinol

La monographie du Marinol^{MD} (dronabinol) suggère une moyenne de 5 mg de Δ^9 -THC par jour (marge de 2,5 à 20 mg de Δ^9 -THC par jour) contre l'anorexie liée au SIDA associée à la perte de poids (174). Une dose de 2,5 mg pourrait être administrée avant le repas de midi suivi d'une deuxième dose de 2,5 mg après le repas du soir. Par contre, afin de réduire ou de prévenir les nausées ou les vomissements induits par la chimiothérapie anticancéreuse, un dosage de 5 mg trois ou quatre fois par jour est suggéré (174). Dans l'un ou l'autre cas, la dose devrait être titrée avec prudence afin d'éviter l'apparition d'effets indésirables. Veuillez consulter la monographie du produit pour des instructions plus détaillées.

Cesamet

La monographie du Cesamet^{MD} (nabilone) suggère l'administration de 1 à 2 mg du médicament deux fois par jour, la première dose devant être administrée la veille de l'administration du médicament chimiothérapeutique (332). Une dose de 2 mg du nabilone a donné une concentration plasmatique moyenne de 10 ng/mL de nabilone 1 à 2 heures après

l'administration (332). La deuxième dose est habituellement administrée 1 à 3 heures avant la chimiothérapie. Au besoin, l'administration du nabilone peut se poursuivre jusqu'à 24 heures après que l'agent chimiothérapeutique ait été pris. La dose quotidienne maximale recommandée est de 6 mg en doses fractionnées. L'ajustement de doses (titrage) pourrait être requis afin de parvenir à la réponse souhaitée, ou dans le but d'améliorer la tolérabilité. Plus d'essais cliniques récents rapportent des doses de départ du nabilone de 0,5 mg au coucher contre la douleur ou l'insomnie liée à la fibromyalgie, et contre l'insomnie liée au trouble de stress post-traumatique (348,353,354). Veuillez consulter la monographie du produit pour des instructions plus détaillées.

3.3 Voie oromucosale

L'administration de nabiximols (Sativex^{MD}) est décrite sur la monographie du produit, de même qu'une méthode de titrage pour une amorce appropriée du traitement (290). Brièvement, les indications posologiques sur la monographie suggèrent qu'au premier jour du traitement, les patients prennent une vaporisation en matinée (à toute heure entre le lever du jour et midi) et une autre en après-midi ou en soirée (à toute heure entre 16 h et le coucher). Les jours suivants, le nombre de vaporisations peut être augmenté à raison d'une vaporisation par jour, au besoin et en fonction de la tolérance. Un intervalle de 15 minutes devrait être respecté entre vaporisations. Lors du titrage de départ, les vaporisations devraient être réparties de façon uniforme au long de la journée. Si à un moment quelconque, il se développe des réactions indésirables inacceptables telles que les vertiges et d'autres réactions liées au SNC, l'administration devrait être interrompue ou réduite ou le régime de traitement modifié en augmentant l'intervalle de temps entre les doses. D'après la monographie du produit, la dose moyenne du nabiximols est de cinq vaporisations par jour (c.-à-d. 13 mg de Δ^9 -THC et 12,5 mg de CBD) pour les patients souffrant de la sclérose en plaques, tandis que pour ceux des patients présentant des douleurs cancéreuses, les doses se situeraient à huit vaporisations en moyenne par jour (c.-à-d. 21,6 mg de Δ^9 -THC et 20 mg de CBD) (290). La majorité des patients semblent nécessiter 12 vaporisations ou moins; le dosage devrait être ajusté au besoin et en fonction de la tolérabilité (290). L'administration de quatre vaporisations chez des volontaires en santé (10,8 mg de Δ^9 -THC et 10 mg de CBD au total) a été associée à une concentration plasmatique maximale moyenne allant de 4,90 à 6,14 ng/mL de Δ^9 -THC et de 2,50 à 3,02 ng/mL de CBD selon que le médicament ait été administré sous la langue ou à l'intérieur des joues. Veuillez consulter la monographie du produit pour des instructions plus détaillées.

3.4 Vaporisation

Le Bureau du cannabis médicinal hollandais a publié des lignes directrices « brutes » sur l'usage des vaporisateurs (289). Bien qu'il faille déterminer la quantité de cannabis utilisée par personne par jour, la posologie initiale devrait être faible et pourrait être augmentée lentement en fonction des symptômes. La quantité de cannabis que l'on doit placer dans le vaporisateur pourrait varier selon le type de vaporisateur utilisé. Des études utilisant le vaporisateur Volcano^{MD} rapportent placer jusqu'à un gramme de cannabis séché dans la cavité de l'appareil, mais de 50 à 500 mg de matière végétale est habituellement utilisée (284); des tests sur des concentrations en Δ^9 -THC allant jusqu'à 6,8 % ont été effectués (273,284). Les sujets semblaient doser eux-mêmes leur apport selon la teneur en Δ^9 -THC du cannabis (273). Les pics plasmatiques du Δ^9 -THC variaient de 70 à 190 ng/mL selon la puissance du Δ^9 -THC. Les niveaux de cannabinoïdes libérés dans la phase de vapeur augmentaient avec la température de la vaporisation (284). La température de la vaporisation se situe habituellement entre 180 et 195 °C (289); des températures plus importantes (p. ex. 230°C) augmentent considérablement les quantités de cannabinoïdes libérées, mais aussi les quantités des sous-produits (284).

4.0 Éventuels usages thérapeutiques

Bien qu'il existe de nombreux rapports anecdotiques concernant les bienfaits médicaux du cannabis, les études cliniques qui appuient l'innocuité et l'efficacité du cannabis fumé à des fins thérapeutiques pour une variété d'états pathologiques sont limitées, mais commencent lentement à se faire plus nombreuses. Il n'existe aucune étude clinique sur l'usage de cannabis comestible (p. ex. les biscuits, les produits de boulangerie) ou sur des topiques à des fins thérapeutiques. Il a été relevé à maintes reprises que les effets secondaires psychotropes associés à l'usage des cannabinoïdes limitent leur utilité thérapeutique (21,48,50,185,355). **Le tableau 7** résume l'information publiée sur les essais cliniques déjà effectués jusqu'à présent portant sur le cannabis fumé/vaporisé.

Dronabinol est le nom générique de la forme orale du Δ^9 -THC synthétique. Il est commercialisé aux É.-U et au Canada sous le nom de Marinol^{MD}. Il est vendu sous forme de gélule contenant 2,5, 5 et 10 mg du médicament dissous dans de l'huile de sésame. Il est indiqué pour le traitement des nausées et des vomissements graves consécutifs à la chimiothérapie anticancéreuse et à

l'anorexie liée au SIDA associée à la perte de poids (174). Le médicament semble ne plus être en vente au Canada (abandon après commercialisation du médicament depuis février 2012; non pour des raisons d'innocuité).

Nabilone est le nom générique d'un analogue structurel synthétique de Δ^9 -THC, administré par voie orale, qui est commercialisé au Canada sous le nom de Cesamet^{MD}. Il est vendu sous forme de gélules de (0,25, 0,5, ou 1 mg) et est indiqué pour le traitement des nausées et des vomissements violents consécutifs à la chimiothérapie anticancéreuse (332).

Nabiximols est le nom générique d'un extrait de plante entière de deux souches différentes mais normalisées de *Cannabis sativa* pouvant générer un produit de vaporisation oromucosale contenant des quantités approximativement équivalentes de Δ^9 -THC (27 mg/mL) et de CBD (25 mg/mL) et d'autres cannabinoïdes, terpénoïdes et flavonoïdes par 100 μ l de vaporisation dispensé. Nabiximols est commercialisé au Canada sous le nom de Sativex^{MD} et a reçu un avis de conformité pour servir de traitement auxiliaire pour le soulagement symptomatique de la spasticité chez les adultes souffrant de sclérose en plaques qui n'ont pas suffisamment répondu à d'autres formes de traitement et chez qui l'on décèle une amélioration significative lors d'un essai initial du traitement. Il est également mis sur le marché (avec des conditions) comme traitement auxiliaire pour le soulagement symptomatique de la douleur neuropathique chez les adultes souffrant de sclérose en plaques et pour les patients adultes atteints d'un cancer avancé qui présentent une douleur modérée ou grave pendant un puissant traitement opioïde administré à la plus forte dose tolérée contre une douleur de fond persistante (290).

Les données scientifiques et cliniques disponibles ayant trait à l'usage du cannabis et des cannabinoïdes dans le traitement de divers symptômes liés à divers états pathologiques sont résumées dans les sections qui suivent à partir de la prochaine page.

Tableau 7 : Essais cliniques publiés sur le cannabis fumé et le cannabis vaporisé et les bienfaits thérapeutiques connexes

Principales affections médicales et paramètres secondaires connexes (s'il en existe) pour lesquels les bienfaits ont été observés	Pourcentage et dose de Δ^9-THC (si connus)	Durée de l'essai; et nombre de patients ou participants	Références
Perte de poids liée au VIH/SIDA	1 cigarette de cannabis (~800 mg) contenant 1,8 % ou 3,9 % de THC en poids, fumée une fois par jour (c.-à-d. une dose par jour) (~14 à 31 mg de Δ^9 -THC par jour)	8 séances au total (3 séances par semaine) 30 participants	(166)
Perte de poids liée au VIH/SIDA; trouble de l'humeur et l'insomnie dus à la maladie	1 cigarette de cannabis (~800 mg) contenant 2,0 % ou 3,9 % de THC en poids, fumée 4 fois par jour (c.-à-d. quatre doses par jour) (~64 à 125 mg de Δ^9 -THC par jour)	4 jours au total 10 participants	(167)
Spasticité et douleur causées par la sclérose en plaques	1 cigarette de cannabis (~800 mg) contenant 4 % de THC en poids, fumée une fois par jour (c.-à-d. une dose par jour) (~32 mg de Δ^9 -THC par jour)	3 jours au total 30 patients	(188)
Douleur neuropathique chronique du système nerveux central et périphérique (étiologies diverses)	1 cigarette de cannabis (~800 mg) contenant 3,5 % ou 7 % de THC en poids, fumée en bouts sur une période de 3 h (c.-à-d. une dose par jour)	1 jour au total 38 patients	(168)
Douleur neuropathique chronique causée par la neuropathie sensorielle liée au VIH	1 cigarette de cannabis (~800 mg) contenant 3,56 % de THC en poids, fumée trois fois par jour (c.-à-d. 3 doses par jour) (~96 mg de Δ^9 -THC par jour)	5 jours au total 25 patients	(142)
Douleur neuropathique chronique associée au VIH réfractaire à d'autres médicaments	1 cigarette de cannabis (~800 mg) contenant entre 1 et 8 % de THC en poids, fumée quatre fois par jour (c.-à-d. 4 doses par jour)	5 jours au total 28 patients	(186)
Douleur chronique post-traumatique ou douleur neuropathique postopératoire réfractaires à d'autres médicaments, ainsi que l'insomnie qui y est associée.	Une dose de 25 mg de cannabis contenant 9,4 % de THC en poids, fumé trois fois par jour (c.-à-d. trois doses par jour) (~7 mg de Δ^9 -THC par jour)	5 jours au total 21 patients	(172)
Douleur chronique d'étiologies diverses (musculosquelettique, post-traumatique, arthritique, neuropathique périphérique, cancéreuse, fibromyalgique, douleur causée par la migraine, la sclérose en plaques, la drépanocytose, et par le syndrome du défilé thoracobrahcial)	Une dose de 0,9 g de cannabis vaporisé contenant 3,56 % de THC en poids, administrée trois fois par jour (une dose le premier jour, trois doses par jour au cours des trois jours suivants, et une dose le dernier jour) (~96 mg de Δ^9 -THC par jour)	5 jours au total 21 patients	(187)

4.1 Soins palliatifs

Les objectifs des soins palliatifs tels que décrits par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) sont entre autres le soulagement de la douleur et d'autres symptômes pénibles et l'amélioration de la qualité de la vie (356). Bien que l'intégration du cannabis dans des traitements médicaux classiques puisse être caractérisée d'extrêmement prudente, son usage semble gagner du terrain dans des milieux des soins palliatifs où il est plus question de choix personnel, de l'autonomie du patient, de la responsabilisation et du confort de ce dernier, mais surtout de la qualité de vie (357). Néanmoins, l'établissement de l'efficacité du cannabis comme une option thérapeutique viable dans des contextes de soins palliatifs appelle d'abord à un examen minutieux de ses effets dans un large éventail d'états. De telles données sont encore insuffisantes et des recherches plus approfondies s'imposent (358). De plus, bien que les cannabinoïdes sur ordonnance affichent un profil d'innocuité acceptable pour certains états pathologiques, d'après certaines études, il est reconnu que l'usage du cannabis et des cannabinoïdes en clinique est limité en raison de leurs effets psychotropiques (21,209,359). Certaines populations de patients (p. ex. les personnes âgées ou les personnes atteintes de maladies psychiatriques préexistantes) pourraient être plus sensibles ou plus susceptibles d'éprouver des effets psychotropiques, cognitifs, psychiatriques ou d'autres effets indésirables (359,360).

Jusqu'à présent les données suggèrent que le cannabis et les cannabinoïdes sur ordonnance (p.ex. le dronabinol, le nabilone ou le nabiximols) pourraient être utiles dans le soulagement d'une grande variété de symptômes individuels ou concomitants qu'on retrouve souvent en milieu des soins palliatifs; ces symptômes comprennent la nausée et les vomissements réfractaires consécutifs à la chimiothérapie ou à la radiothérapie, l'anorexie et la cachexie, douleur grave réfractaire, humeur dépressive grave et l'insomnie (208,209). L'usage de cannabinoïdes en soins palliatifs pourrait aussi permettre de diminuer les médicaments utilisés par cette population de patients (208).

Pour en savoir plus sur l'usage du cannabis et des cannabinoïdes pour **contrôler la nausée et les vomissements**, veuillez consulter la section 4.2 du présent document. Pour plus d'information sur l'usage du cannabis et des cannabinoïdes contre **l'anorexie et la cachexie associées aux infections à VIH/SIDA ou au cancer**, veuillez consulter les sections 4.3.1 et 4.3.2 respectivement. Pour des informations supplémentaires sur l'usage du cannabis et des cannabinoïdes contre **des syndromes de douleur chronique** (y compris la douleur cancéreuse), veuillez consulter les sections 4.6.2.2 et 4.6.2.3. Pour des informations supplémentaires sur l'usage du cannabis et des cannabinoïdes contre **les troubles du sommeil associés aux maladies chroniques**, veuillez consulter la section 4.8.5.2, et consulter la section 4.8.9 sur l'usage du cannabis et des cannabinoïdes en **oncologie**.

Qualité de vie

Une poignée d'études cliniques ont utilisé des instruments normalisés de mesure de la qualité de vie (QV) afin de mesurer si l'usage du cannabis ou des cannabinoïdes sur ordonnance (p.ex. le nabilone, le dronabinol ou le nabiximols) est associé aux améliorations de la qualité de vie. Les études disponibles rapportent des effets contrastés du cannabis et des cannabinoïdes sur les mesures de la QV pour une variété de troubles divers. Les données issues de ces études sont résumées ci-dessous.

Études cliniques avec le dronabinol

Un essai croisé, randomisé, à double insu, contrôlé par placebo du dronabinol (dose maximale de 10 mg de Δ^9 -THC par jour pour une durée totale de trois semaines) pour le traitement de la douleur neuropathique centrale chez des patients souffrant de la sclérose en plaques a révélé des améliorations statistiquement importantes dans les mesures de la QV (questionnaire de la qualité de vie SF-36; mesures des douleurs corporelles et de la santé mentale) (361).

Une étude pilote de phase II, bicentrique, randomisée, menée à double insu et contrôlée avec placebo sur 22 jours auprès des patients adultes souffrant des modifications chimiosensorielles (c.-à-d. des modifications de l'olfaction et de la gustation) et d'un manque d'appétit lié à un cancer avancé d'étiologies diverses, a rapporté des améliorations renforcées de la perception chimiosensorielle chez les patients traités avec le dronabinol (2,5 mg deux fois par jour) par rapport à ceux ayant reçu un placebo (362). La majorité (73 %) des patients traités avec le dronabinol ont auto déclaré une augmentation globale de leur appréciation pour la nourriture par rapport à ceux ayant reçu un placebo (30 %). Bien que les résultats globaux de l'évaluation fonctionnelle du traitement de l'anorexie/cachexie (Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Treatment (FAACT)), instrument de mesure de la QV, s'en sont trouvés améliorés au même titre tant pour le groupe ayant été traité par le dronabinol que pour le groupe traité au placebo, le sous-domaine du FAACT relatif au bien-être nutritionnel lié à l'anorexie et à la cachexie a connu une amélioration avec le dronabinol comparé au placebo (362). Des améliorations statistiquement importantes ont été également relevées en ce qui concerne la qualité du sommeil et la détente avec le dronabinol comparé au placebo (362). Selon les auteurs de l'étude, les effets

psychoactifs négatifs ont été minimisés en commençant le traitement du patient par une faible dose de (2,5 mg une fois par jour pendant trois jours) suivi d'une augmentation progressive de la dose (jusqu'à un maximum de 7,5 mg de dronabinol par jour) (362).

Études cliniques avec l'extrait de cannabis

Une étude de phase III multicentrique, randomisée, menée à trois volets, en parallèle et à double insu, et contrôlée avec placebo auprès des patients adultes atteints de cancer avancé incurable et souffrant du syndrome de l'anorexie et de la cachexie liées au cancer, a conclu que ni l'extrait de cannabis (2,5 mg de Δ^9 -THC, 1 mg de CBD, pendant six semaines) ni le THC (2,5 mg de Δ^9 -THC deux fois par jour, pendant six semaines) n'avaient offert aucun bienfait statistiquement important comparativement au placebo dans les mesures de la QV (EORTC QLQ- C30) (363).

Études cliniques avec le nabilone

Un essai randomisé du nabilone mené à double insu et contrôlé avec placebo auprès des patients souffrant de la fibromyalgie a révélé que le traitement adjuvant au nabilone (quatre semaines, dose maximale pendant la dernière semaine du traitement, 1 mg deux fois par jour) a été associé à une amélioration significative dans les mesures de la QV (Visual Analogue Scale for pain [Échelle visuelle analogique pour l'évaluation de la douleur]) et le Fibromyalgia Impact Questionnaire [questionnaire d'impact de la fibromyalgie]) (353). Une étude à recrutement enrichi, à sevrage randomisé, à groupes parallèles, à doses variables, à double insu et contrôlée avec placebo, examinant l'efficacité du nabilone comme traitement adjuvant contre la douleur neuropathique périphérique diabétique de longue durée a rapporté des améliorations statistiquement significatives dans les mesures de la QV (Composite EQ-5D Index Score [score de l'indice composite EQ-5D]) et de l'état des patients en général par rapport au placebo (364). Les doses du nabilone allaient de 1 à 4 mg par jour, la durée du traitement était de cinq semaines (364).

Études cliniques avec le nabiximols

Un essai prospectif randomisé sur dix semaines mené à double insu et contrôlé avec placebo visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité du nabiximols (Sativex^{MD}) comme médicament adjuvant contre la neuropathie diabétique périphérique réfractaire, a conclu que le nabiximols n'avait pas démontré d'améliorations statistiquement significatives dans les mesures de la QV (EuroQOL, SF-36 et le McGill Pain and QOL Questionnaire [Questionnaire de McGill sur la douleur et la QV]) (365). Une étude randomisée du nabiximols (Sativex^{MD}) contrôlée avec placebo, menée sur 12 semaines à double insu, à groupes parallèles et à recrutement enrichi comme thérapie d'appoint chez les patients souffrant de spasticité réfractaire, a conclu qu'il n'y avait pas de différence significative entre le traitement actif et le traitement au placebo dans les mesures de la QV (EQ-5D Health State Index, EQ-5D Health Status VAS, SF-36 [Indice de l'état de santé EQ-5D, EVA de l'état de santé]) (366). Une étude multicentrique randomisée, menée sur cinq semaines, à double insu, à groupes parallèles, à doses graduées et contrôlée avec placebo a évalué l'efficacité analgésique et l'innocuité du nabiximols (Sativex^{MD}) dans trois gammes de doses chez des patients atteints de cancer qui sont traités aux opioïdes et souffrant d'une douleur chronique mal contrôlée (349). L'étude a rapporté qu'il n'y avait aucun effet du traitement positif sur la QV en général chez la population ayant fait l'objet de l'étude même avec la dose la plus forte du nabiximols (11 à 16 vaporisations par jour) (349).

Études cliniques avec le cannabis fumé

Un essai randomisé croisé, mené à double insu et contrôlé avec placebo en quatre périodes du cannabis fumé au traitement de la douleur neuropathique chronique (d'étiologie post-traumatique ou post-opératoire) a conclu que l'inhalation du cannabis fumé (25 mg de cannabis contenant 2,5, 6,0 ou 9,4 % de Δ^9 -THC, trois fois par jour pendant cinq jours) n'avait pas été associée à une différence statistiquement significative par rapport au placebo dans les mesures de la QV (EQ-5D Health Outcomes Quality of Life instrument [Instrument EQ-5D de mesure de la QV, résultats sur la santé]) (172). En revanche, une enquête transversale visant à examiner les bienfaits associés à l'usage du cannabis chez des patients souffrant de la fibromyalgie a rapporté un bienfait statistiquement significatif dans le score sommaire du volet santé mentale du questionnaire SF-36 sur la qualité de vie chez des patients qui avaient utilisé le cannabis par rapport à ceux qui n'en avaient pas utilisé (158). Toutefois, aucune différence significative n'a été trouvée entre les consommateurs du cannabis et ceux qui n'en consomment pas dans les autres domaines du SF-36, du Fibromyalgia Impact Questionnaire [questionnaire d'impact de la fibromyalgie] ou du Pittsburgh Sleep Quality Index [l'indice de la qualité du sommeil de Pittsburgh] (158).

Un essai observationnel prospectif préliminaire ouvert, d'un seul volet, auprès d'un groupe de 13 patients atteints de la maladie de Crohn ou de la colite ulcéreuse a rapporté que le traitement à l'aide du cannabis inhalé sur une période de trois mois avait amélioré la qualité de vie des sujets, entraîné un gain de poids statistiquement important chez les sujets et amélioré l'indice d'activité de la maladie chez les patients atteints de la maladie de Crohn (189). Les patients ont signalé des améliorations statistiquement significatives dans la perception de leur état général de santé et dans leur

capacité à accomplir des activités quotidiennes et à mener une vie sociale (189). Ils ont aussi signalé une réduction statistiquement importante de la douleur physique et une amélioration de la détresse mentale (189).

4.2 Nausées et vomissements

Les nausées et vomissements consécutifs à la chimiothérapie (NVCC) constituent un des effets indésirables les plus communs et les plus stressants associés au traitement du cancer (367). Bien que les vomissements consécutifs à la chimiothérapie semblent en général être bien contrôlés avec des traitements de première intention, les nausées aiguës, tardives ou anticipatoires demeurent mal contrôlées et l'usage du cannabis ou des cannabinoïdes pourrait offrir quelques bienfaits dans certains cas (88,192). Il convient de noter qu'il a été rapporté que l'usage excessif du cannabis déclenche paradoxalement un syndrome des vomissements cycliques (c.-à-d. l'hyperémèse) (voir section 7.6.1 pour plus de détails sur ce syndrome).

Études précliniques

Les affirmations des patients selon lesquelles le cannabis fumé soulage les NVCC sont bien connues, et d'autres données laissent aussi entendre que le système endocannabinoïde joue un rôle dans la modulation des nausées et des vomissements (88). Les récepteurs cannabinoïdes CB₁ et CB₂ se trouvent dans des zones du tronc cérébral associées au contrôle émétogène (368,369) et les conclusions d'études expérimentales chez l'animal suggèrent que les propriétés antiémétiques des cannabinoïdes (p.ex. le Δ⁹-THC, le dronabinol et le nabilone) sont le plus probablement associées à leurs actions agonistes aux récepteurs CB₁ (80,88,370). Une étude in vivo chez l'animal et une autre étude clinique de petite envergure laisse supposer que le Δ⁸-THC serait un bien plus puissant antiémétique que le Δ⁹-THC (80,81). Outre ses actions aux récepteurs CB₁, une étude in vitro a indiqué que le Δ⁹-THC antagonise aussi le récepteur 5-HT₃ (371), une cible des médicaments antiémétiques standards, ce qui soulève la possibilité que les cannabinoïdes puissent exercer leur action antiémétique au moyen de plus d'un mécanisme. Plus récemment, les études des nausées et des vomissements menées sur les modèles animaux ont indiqué que le cannabidol (5 mg/kg, s.c.), a pu inhiber les vomissements provoqués par la nicotine, le chlorure de lithium et par le cisplatine chez la musaraigne; la fissuration conditionnée provoquée par le chlorure de lithium était inhibée chez les rats grâce à une activation encore à déterminer, mais probablement indirecte, des autorécepteurs 5-HT_{1A} somatodendritiques situées au niveau du noyau du raphé dorsal (372). Une autre étude a indiqué que les effets antiémétiques du cannabidol pourraient être réversibles par un prétraitement au cannabigérol (5 mg/kg, IP) (373).

Études cliniques

Les données sur les cannabinoïdes tels que le nabilone (Cesamet^{MD}), le dronabinol (Marinol^{MD}) et le lévonantradol dans le traitement des NVCC ont été examinées (159,374). Alors que les cannabinoïdes présentent des avantages évidents par rapport au placebo dans le contrôle des NVCC, les données provenant d'essais randomisés démontrent que d'un point de vue clinique, ils ne sont que légèrement supérieurs aux antiémétiques antagonistes conventionnels des récepteurs de dopamine D₂ (159,374). Dans certains cas, les patients semblaient préférer les cannabinoïdes à ces thérapies conventionnelles, malgré l'augmentation de l'incidence des effets indésirables tels que la somnolence, les étourdissements, la dysphorie, la dépression, les hallucinations, la paranoïa et l'hypotension artérielle. Cela s'explique en partie par le fait que pour certains patients, un degré de sédation et d'euphorie peut être perçu comme bénéfique pendant une chimiothérapie.

Bien qu'il n'existe pas d'essais cliniques examinés par les pairs sur le traitement au cannabis fumé des NVCC, Musty et Rossi ont publié une revue portant sur les essais cliniques à ce sujet menées aux É.-U au niveau des états (191). Il y a eu un soulagement des nausées et des vomissements à hauteur de 70 à 100 % chez les patients ayant fumé du cannabis, tandis que chez ceux ayant eu recours à la gélule de Δ⁹-THC, le soulagement était de 76 à 88 % (191). Les concentrations plasmatiques de 10 ng/mL du Δ⁹-THC ont été associées à l'inhibition la plus importante des nausées et des vomissements, bien que les concentrations allant de 5 et 10 ng/mL ont été aussi efficaces (191). Dans tous les cas, les patients n'étaient admis qu'après que leur traitement régulier aux antiémétiques phénothiazines ait échoué. Un essai clinique de petite envergure comparant le cannabis fumé (2,11 % de Δ⁹-THC en doses de 8,4 mg ou 16,9 mg de Δ⁹-THC; 0,30 % de cannabinol, 0,05 % de cannabidol) à l'ondansétron (8 mg) contre les nausées et les vomissements provoqués par l'ipécacuanha chez des volontaires en santé a démontré que les deux doses de Δ⁹-THC avaient baissé les évaluations subjectives de la nausée ainsi que les mesures objectives des vomissements; toutefois ses effets s'en trouvaient très modestes par rapport à l'ondansétron (192). En outre, seul le cannabis a entraîné des changements d'humeur et d'état subjectif.

Peu, sinon aucun essai clinique comparant directement les cannabinoïdes aux nouveaux antiémétiques tels que les antagonistes des récepteurs 5-HT₃ (ondansétron, granisétron) ou NK-1 n'a été mené jusqu'à maintenant (367,374).

Dans une étude clinique à petite taille d'échantillon, l'ondansétron et le dronabinol (2,5 mg de Δ^9 -THC le premier jour, 10 mg le deuxième jour, 10 à 20 mg par la suite) ont tous les deux offert le même degré de soulagement aux NVCC retardés, et la combinaison du dronabinol et de l'ondansétron n'ont ajouté aucun avantage au-delà de ceux observés avec un seul agent (375). Toutefois, deux études chez l'animal ont démontré que de faibles doses de Δ^9 -THC combinées à de faibles doses des antagonistes des récepteurs 5-HT₃, l'ondansétron ou le tropisétron, étaient plus efficaces dans la diminution de la fréquence des vomissements que lorsqu'elles étaient administrées individuellement (376,377). Davantage de recherches sont nécessaires afin de déterminer si la thérapie combinatoire offre plus d'avantages que ceux observés avec les traitements standards plus récents.

L'usage des cannabinoïdes (administrés par voie orale ou fumée) est actuellement considéré comme la quatrième meilleure thérapie auxiliaire contre les NVCC là où les thérapies antiémétiques conventionnelles ont échoué (285,378,379,380,381,382). Le nabilone (Cesamet^{MD}) et le dronabinol (Marinol^{MD}) sont indiqués pour le traitement des nausées et des vomissements violents consécutifs à la chimiothérapie anticancéreuse (174,332). Le nabilone peut être administré par voie orale chaque 12 h à des posologies de 1 à 2 mg, tandis que le dronabinol peut être administré chaque 6 à 8 h par voie orale, par voie rectale ou par voie sublinguale à des posologies de 5 à 10 mg (208,383).

Le Règlement sur l'accès à la marijuana à des fins médicales (RAMFM) actuel permet l'usage de la marijuana séchée dans le cadre du traitement tant des nausées et des vomissements associés à la chimiothérapie anticancéreuse que des nausées et vomissements associés aux infections à VIH/SIDA chez des patients n'ayant pas trouvée de bénéfices ou qui ne seraient pas considérés comme pouvant bénéficier des traitements conventionnels (384).

4.3 Syndrome cachectique (cachexie, p. ex. résultant de la blessure des tissus par l'infection ou d'une tumeur) et perte de l'appétit (anorexie) chez les patients souffrant du SIDA ou d'un cancer, et de l'anorexie mentale

La capacité du cannabis à stimuler l'appétit est connue de façon anecdotique depuis des années (206). En outre, les résultats provenant d'études épidémiologiques portent à croire que les personnes qui consomment activement du cannabis ont un plus grand apport en énergie et en nutriments que ceux qui n'en consomment pas (385). Des études en laboratoire contrôlées avec des sujets sains suggèrent que l'exposition au cannabis, par inhalation ou par ingestion orale de capsules de Δ^9 -THC, est corrélée nettement à l'augmentation de la consommation d'aliments, de l'apport calorique et du poids corporel (205,206). Des études indiquant une forte concentration de récepteurs CB₁ dans les zones cérébrales associées au contrôle de l'apport alimentaire et de la satiété confèrent un appui supplémentaire au lien entre la consommation du cannabis et la régulation de l'appétit (386,387,388). De plus, d'autres données laissent aussi entendre que le système endocannabinoïde joue un rôle non seulement dans la modulation de l'appétit, l'apport et la palatabilité alimentaires, mais aussi dans le métabolisme énergétique et la modulation des métabolismes lipidique et glucosique (articles de revue (17,387,388,389)).

4.3.1 Pour stimuler l'appétit et engendrer un gain de poids chez les patients atteints du SIDA

La capacité du cannabis à stimuler l'appétit et la consommation d'aliments a été mise en application dans des situations cliniques où le gain de poids est considéré bénéfique, comme la perte de poids et de muscles associée au VIH. Une étude (166) a indiqué que les fumeurs expérimentés de cannabis positifs au VIH et ayant perdu une masse musculaire cliniquement marquée ont bénéficié du dronabinol (de quatre à huit fois la dose standard de 2,5 mg du Δ^9 -THC administrée deux fois par jour, soit 10 à 20 mg du Δ^9 -THC quotidiennement, trois fois par semaine pendant huit séances au total) et du cannabis fumé (trois bouffées par intervalle de 40 sec., cigarettes de ~800 mg contenant 1,8 à 3,9 % de THC et produisant une quantité estimative quotidienne de THC *dans la cigarette* de 14,4 mg à 31,2 mg, trois fois par semaine pendant huit séances d'étude au total). Une étude ultérieure a utilisé des doses encore plus fortes du dronabinol (20 à 40 mg du Δ^9 -THC total quotidiennement sur une période de quatre jours) et de cannabis fumé (cigarettes de ~800 mg contenant 2 et 3,0 % de THC, quatre fois par jour pendant quatre jours, produisant une quantité estimative quotidienne de 64 à 125 mg de Δ^9 -THC *dans la cigarette* (167). Les deux drogues ont produit une augmentation substantielle et comparable de la consommation d'aliments et du poids corporel, ainsi qu'une amélioration de l'humeur et du sommeil (166,167). L'augmentation du poids corporel associée au cannabis semble découler d'une augmentation de la masse grasse au lieu d'une masse musculaire maigre (390,391). Par contre, une étude multicentrique randomisée ouverte visant à évaluer l'innocuité et la pharmacocinétique du dronabinol et de l'acétate de mégestrol (médicament à effet orexigène) seul ou en combinaison a relevé que seul le traitement à forte dose de l'acétate de mégestrol seulement (750 mg par jour) et non le dronabinol seulement (2,5 mg, deux fois par jour, 5 mg du Δ^9 -THC total par jour), ou la combinaison de la faible dose de l'acétate de mégestrol (250 mg par jour) et le dronabinol (2,5 mg deux fois par jour, 5 mg du Δ^9 -THC total par jour), a produit une augmentation significative du poids moyen pendant 12 semaines de traitement

chez des patients atteints du syndrome cachectique consécutif au VIH (392). L'absence d'effets cliniques observés dans cette étude pourrait avoir été causée par la faible dose du dronabinol.

L'anorexie liée au SIDA associée à la perte de poids est une indication approuvée au Canada pour la prise du dronabinol (Marinol^{MD}). La monographie du Marinol^{MD} résume un essai randomisé à double insu de six semaines, contrôlé contre placebo de 139 patients, dont 72 sont du groupe expérimental qui ont reçu au départ 2,5 mg de dronabinol deux fois par jour, puis une dose réduite de 2,5 mg à l'heure du coucher à cause des effets indésirables (sensation de « high », étourdissements, confusion et somnolence) (393). Au cours de la période de traitement, le dronabinol a augmenté l'appétit considérablement avec une tendance vers l'amélioration du poids corporel, une meilleure humeur et une diminution des nausées. À la fin des six semaines, l'on a permis aux patients de continuer avec la prise du dronabinol, et pendant ce temps, l'appétit a continué de s'améliorer (394). Cette étude secondaire ouverte de suivi, menée sur 12 mois, suggère que l'usage à long terme du dronabinol est sécuritaire et efficace dans le traitement de l'anorexie associée à la perte de poids chez les patients atteints du SIDA (394). L'usage de fortes doses du dronabinol (20 à 40 mg par jour) est rapporté aussi bien dans la monographie du Marinol^{MD} (174) que dans la littérature (166,167). Toutefois, il faudrait faire preuve de prudence en augmentant la dose à cause de la fréquence accrue des effets indésirables.

Le Règlement sur l'accès à la marijuana à des fins médicales (RAMFM) actuel permet l'usage de la marijuana séchée dans le cadre du traitement de l'anorexie, de la cachexie et de la perte de poids liées au VIH/SIDA chez des patients n'ayant pas trouvé de bénéfices ou qui ne seraient pas considérés comme pouvant bénéficier des traitements conventionnels (384).

4.3.2 Pour stimuler l'appétit et engendrer un gain de poids chez les patients atteints d'un cancer

L'anorexie est classée comme un des symptômes dégageant le plus de complications associées au cancer avancé, plus de la moitié des patients atteints d'un cancer avancé vivant un manque d'appétit ou une perte de poids, ou les deux (395,396). Alors qu'il est connu de façon anecdotique que la fumée de cannabis peut stimuler l'appétit, ses effets sur l'appétit et le gain de poids chez les patients souffrant de cachexie causée par un cancer n'ont pas été étudiés. Les résultats d'essais avec le Δ^9 -THC (dronabinol) par voie orale ou l'extrait de cannabis par voie orale sont contrastés et les effets, s'il en existe semblent modestes. Dans deux études précoces, le THC par voie orale (le dronabinol) a amélioré l'appétit et l'alimentation chez certains patients suivant une chimiothérapie (397,398). Une étude ouverte sur le dronabinol (2,5 mg de Δ^9 -THC, deux à trois fois par jour pendant quatre à six semaines) chez les patients atteints d'un cancer inopérable ou avancé a indiqué un meilleur appétit et une meilleure alimentation, mais seulement quelques patients ont pu gagner du poids (399,400). L'on a obtenu un gain de poids modeste avec une dose plus importante de dronabinol (5 mg, trois fois par jour), mais les effets indésirables sur le SNC, y compris des étourdissements et de la somnolence, ont été des facteurs limitants (401). En revanche, une étude randomisée, à double insu et contrôlée contre placebo menée auprès des patients atteints d'un cancer et souffrant du syndrome d'anorexie-cachexie n'a pas démontré de différence de l'appétit des patients dans l'ensemble des catégories de traitement (extrait de cannabis par voie orale, Δ^9 -THC ou placebo) (363). Qui plus est, lorsqu'on le compare à l'acétate de mégestrol, un médicament orexigène, le dronabinol était beaucoup moins efficace dans l'amélioration de l'appétit et le gain de poids signalés (402). Selon un examen récent de la gestion médicale de la cachexie causée par un cancer, le niveau de preuves actuel pour les cannabinoïdes (p. ex. le dronabinol) dans le traitement de cette maladie demeure faible (403).

Une étude pilote de phase II bicentrique menée à double insu, randomisée et contrôlée contre placebo sur une période de 22 jours auprès des patients adultes atteints d'un cancer avancé a rapporté des améliorations renforcées de la perception chimiosensorielle (c.-à-d. des modifications de l'olfaction et de la gustation) chez des patients traités avec le dronabinol (2,5 mg de Δ^9 -THC deux fois par jour) par rapport à ceux ayant reçu un placebo (362). La majorité (73 %) des patients traités avec le dronabinol ont auto déclaré une appréciation globale accrue pour la nourriture par rapport à ceux ayant reçu un placebo (30 %). De la même manière, la majorité des patients traités au dronabinol (64 %) ont rapporté une augmentation de l'appétit, tandis que la majorité des patients recevant le placebo ont rapporté une diminution de l'appétit (50 %) ou aucun changement (20 %). L'apport calorique total par kilogramme de poids n'avait pas sensiblement différé entre groupes de traitement, mais il s'était accru dans les deux groupes, comparativement à la normale. En outre, par rapport au placebo, les patients traités au dronabinol ont rapporté une augmentation de leurs apports en protéines proportionnellement à l'énergie totale. Selon les auteurs de l'étude, les effets psychoactifs négatifs ont été minimisés en commençant le traitement du patient par une faible dose de (2,5 mg de Δ^9 -THC, une fois par jour pendant trois jours) suivi d'une augmentation progressive de la dose (jusqu'à hauteur de 7,5 mg de dronabinol par jour) (362).

La cachexie causée par un cancer n'est pas une indication de traitement au dronabinol au Canada, ni aux É-U. Le Règlement sur l'accès à la marijuana à des fins médicales (RAMFM) actuel permet l'usage de la marijuana séchée dans le cadre du traitement de l'anorexie, de la cachexie et de la perte de poids liées au cancer chez des patients n'ayant pas trouvé de bénéfices ou qui ne seraient pas considérés comme pouvant bénéficier des traitements conventionnels (384).

4.3.3 Anorexie mentale

Le système endocannabinoïde participe à la régulation de l'appétit et l'on croit qu'il joue un rôle dans les troubles de l'alimentation comme l'anorexie mentale (387,404). Toutefois, les études sur la génétique n'indiquent jusqu'à maintenant aucune association entre l'encodage génétique des protéines du système endocannabinoïde et la manifestation d'anorexie mentale, malgré des études épidémiologiques et familiales qui laissent supposer une base génétique pour ce genre de trouble (405,406).

Il existe peu d'information sur l'usage du cannabis pour traiter l'anorexie mentale. Des différences inter et intraespèces animales quant au comportement associé à l'anorexie mentale ont dans une certaine mesure entravé des recherches sur les effets du Δ^9 -THC sur ce trouble. Une étude de l'anorexie mentale menée sur un modèle de souris a rapporté des résultats contradictoires (407), tandis qu'une autre étude sur un modèle de rat n'a rapporté une atténuation importante de la perte de poids qu'à de fortes doses de Δ^9 -THC (2,0 mg/kg par jour de Δ^9 -THC) (408). Un essai croisé randomisé de petite envergure du THC par voie orale chez des patients de sexe féminin a laissé entendre que le Δ^9 -THC a entraîné un gain de poids équivalent au placebo actif (diazépam) (409). Le Δ^9 -THC a été administré en doses quotidiennes augmentant de 7,5 mg (2,5 mg, trois fois par jour) à 30 mg (10 mg, trois fois par jour) au maximum, 90 minutes avant les repas sur une période de deux semaines. De graves réactions dysphoriques ont été rapportées chez trois des onze patients à qui l'on a administré le Δ^9 -THC, lesquels se sont retirés de l'étude. Une autre étude clinique à petite échelle auprès de 15 patients atteints de démence de type Alzheimer a rapporté des augmentations du poids corporel, mais aucun changement de l'apport calorique avec le dronabinol (2,5 mg de Δ^9 -THC, deux fois par jour) n'a été relevé par rapport au placebo (410). Toutefois, l'étude a souffert d'un certain nombre de limitations et les résultats devraient donc s'interpréter avec prudence. Aucune étude ne s'est penchée sur les effets du cannabis fumé sur l'anorexie mentale. La British Medical Association (115) et l'Institute of Medicine (378) ont conclué que le cannabis n'est probablement pas indiqué pour les patients atteints d'anorexie mentale; toutefois, il s'imposerait davantage de recherches.

4.4 Sclérose en plaques, sclérose latérale amyotrophique, traumatisme médullaire

Des rapports anecdotiques suggèrent que le cannabis pourrait améliorer la spasticité chez les patients souffrant de sclérose en plaques (SP) ou de traumatisme médullaire là où les autres médicaments ont échoué ou ont produit des effets indésirables inacceptables (115,378,411,412,413).

4.4.1 Sclérose en plaques

De nombreuses études aussi bien chez les patients souffrant de sclérose en plaques (SP) et sur les modèles animaux de la maladie suggèrent que le trouble est associé aux changements des niveaux d'endocannabinoïdes, bien que les conclusions restent contradictoires (414,415,416,417).

Études précliniques

Des études précliniques chez différentes espèces d'animal suggèrent que les cannabinoïdes améliorent les signes du dysfonctionnement moteur dans des modèles expérimentaux de la SP (articles de revue (418)). Lyman a été l'une des premières personnes à faire état des effets du Δ^9 -THC dans l'un de ces modèles (419). Dans son étude, des animaux atteints traités au Δ^9 -THC ne présentaient aucun signe clinique de la maladie ou des signes cliniques légers à apparition retardée (419). Les animaux traités ont typiquement connu une réduction nette de l'inflammation des tissus du SNC par rapport aux animaux non traités (419). Des études ultérieures sur des modèles murins de la SP ont corroboré et élargi ces conclusions, démontrant que le Δ^9 -THC, mais pas le cannabidiol, a amélioré non seulement les tremblements, mais aussi la spasticité, tout en diminuant la gravité clinique de la maladie en général (414,420). Des travaux supplémentaires soulignent l'importance des récepteurs CB₁ dans le contrôle des tremblements, de la spasticité et de la réponse neuroinflammatoire. Par contre, le rôle exact du récepteur CB₂ chez les personnes atteintes de la SP reste quelque peu imprécis, quoique l'on croie qu'il joue un rôle dans la régulation de la réponse neuroinflammatoire (420,421,422). Bien qu'un grand nombre de données porte à croire que les cannabinoïdes exercent des effets immunosuppresseurs (qui pourraient être bénéfiques dans les cas de maladies telles que la SP), l'essentiel de ces données provient des études précliniques dans lesquelles les niveaux de cannabinoïdes exogènes donnés aux animaux excéderaient probablement ceux qui sont typiquement administrés aux patients (422). Alors, l'on pense qu'il est bien probable que les effets bénéfiques des cannabinoïdes proviennent de leurs propriétés neuroprotectrices plutôt que de leurs caractéristiques immunosuppressives (422,423,424).

Données historiques et d'enquêtes

Chez l'humain, des rapports publiés s'étendant sur une centaine d'années indiquent que les personnes souffrantes d'hypertonie spastique (l'un des symptômes associés à la SP) pourraient éprouver un soulagement avec le cannabis (425). En GB, 43 % des patients souffrant de la SP ont déclaré avoir fait l'expérience du cannabis à un moment donné et 68 % de cette population l'avait utilisé pour soulager les symptômes de la SP (426). Au Canada, l'on a rapporté en l'an 2000 que la prévalence de l'usage du cannabis à des fins médicales chez des patients à la recherche d'un traitement contre la SP se situait à 16 % en Alberta, 43 % des répondants signalant avoir eu recours au cannabis à un moment donné dans leurs vies (164). Quatorze pour cent des personnes souffrant de la SP interrogées en 2002 en Nouvelle-Écosse ont déclaré avoir utilisé le cannabis à des fins médicales, 36 % d'entre elles déclarant n'en avoir jamais consommé (165). Les patients atteints de la SP ont indiqué avoir consommé du cannabis afin de gérer leurs symptômes tels que la spasticité et la douleur chronique, ainsi que l'anxiété ou la dépression, ou les deux (164,165). Les patients de la SP ont aussi déclaré une amélioration de leur sommeil. Les dosages du cannabis fumé rapportés par ces patients varient de quelques bouffées à 1 g ou plus à la fois (165).

Études cliniques sur les cannabinoïdes administrés par voie orale (extrait de cannabis, THC par voie orale, le nabiximols)

Les conclusions d'un essai randomisé contrôlé avec placebo des cannabinoïdes administrés par voie orale pour le traitement de la spasticité musculaire chez des patients souffrant de la SP sont encourageantes, mais elles restent modestes.

La vaste étude randomisée multicentrique contrôlée avec placebo du cannabis sur la SP (CAMS, CAnnabis in Multiple Sclerosis [Le cannabis contre de la sclérose en plaques]), qui a évalué les effets des cannabinoïdes dans le traitement de la spasticité et d'autres symptômes relatifs à la SP a fait participer plus de 600 patients (262). Le résultat principal était la modification des mesures globales de spasticité selon l'échelle d'Ashworth. L'étude n'a pas démontré d'amélioration statistiquement significative dans l'échelle d'Ashworth chez les patients consommant un extrait de cannabis par voie orale (« Cannador ») contenant 2,5 mg de Δ^9 -THC et 1,25 mg de CBD (et <5 % d'autres cannabinoïdes) ou de Δ^9 -THC pendant 15 semaines. Toutefois, il y a eu des données *subjectives, signalées par les patients* quant à l'effet du traitement significatif sur la spasticité et la douleur, avec

des améliorations de la spasticité suite à l'administration de l'extrait de cannabis par voie orale (61 %) (doses de 5 à 25 mg de Δ^9 -THC, de 5 à 15 mg de CBD par jour et < 5 % d'autres cannabinoïdes, ajustés en fonction du poids corporel et dosés en tenant compte des effets secondaires) ou du Δ^9 -THC par voie orale (60 %) (doses de 10 à 25 mg de Δ^9 -THC par jour, ajusté en fonction du poids corporel et dosé en tenant compte des effets secondaires) par rapport au placebo (46 %). Les patients prenaient d'autres médicaments en même temps pour gérer les symptômes liés à la SP. En revanche, un suivi à long terme (12 mois) à double insu de l'étude du cannabis sur la SP (CAMS) a montré un léger effet du traitement au Δ^9 -THC par voie orale (doses de 5 à 25 mg de Δ^9 -THC par jour, ajusté au poids corporel et dosé selon les effets secondaires) sur la spasticité musculaire, évalué par des méthodes objectives, tandis qu'un effet du traitement *subjectif* sur la spasticité musculaire a été constaté aussi bien en ce qui concerne le Δ^9 -THC par voie orale que l'extrait de cannabis par voie orale (« Cannador ») (427).

D'autres essais cliniques randomisés sur les capsules d'extrait de cannabis standardisé (contenant 2,5 mg de Δ^9 -THC et 0,9 mg de CBD par capsule) (428) ou le nabiximols (Sativex^{MD}) (291,429,430) ont démontré des résultats semblables, soit que des améliorations n'ont été constatées que pour les effets *rapportés par les patients*, mais non pas avec les mesures *objectives* (p.ex. l'Échelle d'Ashworth). Les raisons expliquant ces divergences apparentes entre les mesures subjectives et objectives demeurent incertaines; toutefois, un certain nombre d'explications éventuelles pourraient justifier ces différences. Par exemple, l'on sait que la spasticité est un phénomène complexe (431) qui est influencé par les symptômes des patients, le fonctionnement physique et la disposition psychologique (427). La spasticité est intrinsèquement difficile à mesurer et elle ne possède pas un seul élément qui la définit (430). De plus, la fiabilité et la sensibilité de l'échelle d'Ashworth (dans la mesure objective de la spasticité) ont été remises en question (262,430).

L'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité de l'extrait de la plante entière du cannabis administré en capsules (2,5 mg de THC et 0,9 mg de CBD par capsule) ont fait l'objet d'une étude dans un essai prospectif randomisé et croisé mené au cours de 14 jours à double insu et contrôlé avec placebo auprès des patients cliniquement stables souffrant de spasticité associée à la SP et ayant obtenu un score supérieur à 2 sur l'échelle d'Ashworth (428). Un peu plus de la moitié des sujets de l'étude ont reçu une dose d'entretien de 20 mg ou plus de THC par jour (30 mg de THC par jour au maximum). Les patients prenaient en même temps des médicaments contre la spasticité. Bon nombre des sujets de l'étude avaient eu à faire l'expérience du cannabis; un nombre considérable de ceux qui s'étaient retirés de l'étude aussitôt qu'ils avaient débuté le traitement avec l'extrait du cannabis n'avaient pas d'expérience précédente avec le cannabis. Bien qu'il n'y ait pas eu de différences statistiquement significatives entre le traitement actif à l'extrait du cannabis et le placebo, les tendances en faveur du traitement actif pour la mobilité, la fréquence de spasme *déclarée par les patients*, ainsi que pour l'amélioration de la capacité à s'endormir ont été constatées (428). L'extrait du cannabis a été généralement bien toléré sans événements indésirables graves pendant la période de l'étude. Toutefois, des événements indésirables ont été légèrement plus fréquents et sévères pendant la période de traitement actif.

Une étude multicentrique randomisée menée sur six semaines, à double insu, à groupes parallèles et contrôlée avec placebo du nabiximols (Sativex^{MD}) pour le traitement de cinq principaux symptômes associés à la SP (spasticité, fréquence de spasme, problème de vessie, tremblements et douleur) a rapporté des résultats mitigés (291). Les patients souffraient de SP stable, tous types confondus, cliniquement confirmée, et étaient sous un régime posologique stable. La moitié environ des sujets de l'étude tant du groupe actif que du groupe placebo avait de l'expérience précédente avec du cannabis, que ce soit à des fins récréatives ou médicales. Bien qu'en se fondant sur le global primary symptom score (PSS) [score global du symptôme principal], qui est une combinaison des scores de tous les cinq symptômes, il ne se soit dégagé de différence significative entre le groupe de traitement actif et le groupe placebo, les patients prenant l'extrait de cannabis ont démontré des différences statistiquement importantes par rapport au placebo en terme des mesures *subjectives* mais pas en terme de mesures objectives de la spasticité (c.-à-d. l'échelle d'Ashworth). Des différences statistiquement importantes ont aussi été décelées selon l'échelle d'évaluation de l'incapacité neurologique de Guy (Guy's Neurological Disability Score (GNDS)), et dans la qualité du sommeil mais pas en ce qui concerne la fréquence de spasme, la douleur, les tremblements ou les problèmes de vessie, entre autres mesures de résultats (291). Les patients ont effectué leurs propres titrages à une dose moyenne d'entretien du nabiximols de 40,5 mg de THC et 37,5 mg de CBD (c.-à-d. ~15 vaporisations par jour). Les effets indésirables associés au traitement actif ont été les étourdissements, la perturbation de la faculté d'attention, la fatigue, la désorientation, la sensation pseudo-ébrieuse et le vertige (291).

Une étude de suivi ouverte menée à long terme du nabiximols (Sativex^{MD}) a conclu que l'effet bénéfique observé dans l'étude par Wade et coll. 2004 (291) s'est poursuivi chez des patients qui avaient initialement bénéficié du

médicament (429). La durée moyenne de participation des sujets s'étant inscrits dans l'étude de suivi était de 434 jours (marge de 21 à 814 jours). La quantité moyenne de doses quotidiennes prises par les sujets est demeurée constante ou légèrement réduite au fil du temps. La quantité moyenne de doses quotidiennes du nabiximols était de 11, soit l'équivalent d'une dose de 30 mg de THC et de 28 mg de CBD par jour (429). L'usage à long terme du nabiximols chez cette population de patients a été associé à des baisses quant aux mesures *subjectives* de la spasticité, de la fréquence de spasme, de la douleur et des problèmes de vessie (429). Les étourdissements, la diarrhée, les nausées, la céphalée et la somnolence étaient parmi les effets indésirables les plus fréquemment signalés, associés à l'usage chronique du nabiximols dans cette étude. Une étude de retrait de deux semaines intégrée à l'étude de suivi à long terme a suggéré que l'interruption de l'usage du nabiximols n'était pas associée à un syndrome de sevrage conséquent, mais que celle-ci était associée aux symptômes assimilés au sevrage (p.ex. perturbation de sommeil, bouffées de chaleur ou sensation de froid, fatigue, humeur dépressive, diminution de l'appétit, labilité émotionnelle, rêves d'apparence réelle, intoxication) de même que la réapparition ou l'aggravation de certains symptômes de la SP (429).

L'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité du nabiximols dans le traitement de la SP ont fait l'objet d'enquête au cours d'une étude clinique randomisée de phase III multicentrique, menée sur six semaines, à double insu avec groupes parallèles et contrôlée avec placebo auprès des patients souffrant de SP stable qui n'avaient pas connu suffisamment de soulagement avec des approches thérapeutiques standard (430). Les patients devaient avoir une spasticité importante dans deux groupes musculaires au moins et un score de 2 ou plus sur l'échelle d'Ashworth. Un nombre important de patients avait de l'expérience précédente avec du cannabis. Quarante pour cent des sujets ayant été traités au nabiximols ont démontré une baisse auto déclarée de $\geq 30\%$ de spasticité sur une échelle d'évaluation numérique (EEN) *subjective* de 11 points par rapport aux sujets recevant le placebo (21,9 %) (différence en faveur du nabiximols = 18 %; intervalle de confiance à 95 % = 4,73, 31,52; $p = 0,014$). Le nombre moyen de vaporisations par jour était de $9,4 \pm 6,4$ (~25 mg de THC et ~24 mg de CBD) (430). Les sujets tant sous placebo que sous nabiximols ont présenté des incidences d'effets indésirables semblables, mais les effets sur le SNC s'en trouvaient plus courants au sein du groupe du nabiximols (430). La majorité d'événements indésirables ont été de sévérité légère ou modérée (p.ex. étourdissements, fatigue, humeur dépressive, désorientation, dysgueusie, perturbation de la faculté d'attention, vision floue).

Le nabiximols (Sativex^{MD}), un vaporisateur oromucosal contenant 27 mg/mL de Δ^9 -THC et 25 mg/mL de CBD, est commercialisé au Canada comme traitement auxiliaire pour le soulagement symptomatique de la spasticité chez les patients adultes souffrant de sclérose en plaques qui n'ont pas suffisamment répondu à d'autres formes de traitement et chez qui l'on décèle une amélioration significative lors d'un essai initial de traitement. Il est commercialisé (avec conditions) comme traitement auxiliaire pour le soulagement symptomatique de la douleur neuropathique chez les patients adultes souffrant de sclérose en plaques.

Études cliniques CUPID et MUSEC

L'étude CUPID (Cannabinoid Use in Progressive Inflammatory Brain Disease [usage de cannabinoïdes contre les maladies inflammatoires progressives du cerveau]) était une enquête randomisée, à double insu visant à mesurer si le Δ^9 -THC, administré par voie orale, était en mesure de retarder la progression de la SP (<http://sites.pcmd.ac.uk/cnrg/cupid.php>). Cet essai de trois ans, financé par les fonds publics s'est effectué au Peninsula Medical School en GB à la suite de la précédente étude CAMS d'un an. Un total de 493 sujets atteints de SP progressive primaire ou secondaire, mais non cyclique, avaient été recrutés partout en GB en 2006 et les résultats préliminaires ont récemment été rendus publics (http://sites.pcmd.ac.uk/cnrg/files/cupid/CUPID_results_press_release_web.pdf). L'essai CUPID n'a trouvé aucune preuve permettant d'étayer l'effet de Δ^9 -THC sur la progression de la SP, mesuré à l'aide du Expanded Disability Status Scale [l'échelle étendue d'incapacité] ou de l'échelle MSIS-29 (Multiple Sclerosis Impact Scale 29 [échelle d'impact de la sclérose en plaques]). Toutefois, les auteurs ont conclu qu'il y avait quelques données qui laissent croire à des effets bénéfiques chez des participants qui étaient *au bas* de l'échelle d'incapacité lors du recrutement des patients. Puisque les bienfaits observés l'ont été seulement chez un petit groupe de patients, il serait nécessaire d'effectuer des études supplémentaires en vue d'examiner de plus près les raisons de ces effets sélectifs.

Une étude randomisée de phase III, menée à double insu, et contrôlée avec placebo (le Multiple Sclerosis and Extract of Cannabis trial—i.e. « MUSEC » [essai sur l'efficacité de l'extrait du cannabis chez les patients atteints de Sclérose en plaques]), publiée par le même groupe de chercheurs que ceux ayant effectué l'essai CUPID a rapporté qu'un traitement pendant 12 semaines à l'extrait de cannabis par voie orale (« Cannador ») (2,5 mg de Δ^9 -THC et 0,9 mg de CBD par capsule) a été associé à un soulagement statistiquement significatif *déclarée par*

les patients de la raideur musculaire, des spasmes musculaires et les douleurs corporelles de même qu'une amélioration statistiquement significative du sommeil, comparativement au placebo, chez des patients souffrant de SP stable (432). Il n'y a eu aucune différence statistiquement significative entre l'extrait de cannabis et le placebo quant aux mesures fonctionnelles telles que celles qui évaluent les effets de la spasticité sur les activités de la vie quotidienne, l'habileté motrice comme la marche ou les effets sur le fonctionnement social (432). La majorité des patients ayant recours à l'extrait de cannabis utilisaient des doses quotidiennes de 10, 15 or 25 mg de Δ^9 -THC avec des doses correspondantes de 3,6, 5,4 et 9 mg de CBD. La majorité des patients de l'étude étaient en même temps sous des analgésiques et des médicaments contre la spasticité, mais ils étaient exclus s'ils prenaient des médicaments immunomodulateurs (p.ex. les interférons). Le traitement actif à l'extrait a été associé à une hausse du nombre d'événements indésirables, mais la majorité de ceux-ci étaient jugés comme étant légers ou modérés et n'avaient pas duré au-delà de la période de l'étude (432). Le plus grand nombre d'événements indésirables a été observé pendant la période initiale de deux semaines de titrage et ces derniers semblaient baisser progressivement au fil des séances de traitement restantes (432). Les événements indésirables les plus souvent observés étaient ceux associés aux perturbations du fonctionnement du SNC (p.ex. étourdissements, perturbations de la faculté d'attention, trouble de l'équilibre, somnolence, sentiment anormal, désorientation, confusion et chutes) Les perturbations de la fonction gastrointestinale étaient le deuxième événement indésirable le plus important couramment signalé (p. ex. les nausées, l'assèchement de la bouche).

Études cliniques avec le cannabis fumé

Seule une étude clinique jusqu'à présent s'est penchée sur l'usage du cannabis fumé pour des symptômes liés à la SP (188). L'étude qui était un essai croisé à double insu et contrôlé avec placebo a rapporté une réduction statistiquement significative des scores des patients sur l'échelle d'Ashworth modifiée pour l'évaluation de la spasticité après que les patients aient fumé du cannabis une fois par jour pendant trois jours (chaque cigarette contenait 800 mg de 4 % de Δ^9 -THC; dose totale de Δ^9 -THC disponible de 32 mg par cigarette) (188). La fumée du cannabis a été associée à une réduction statistiquement significative des scores des patients sur l'échelle analogique visuelle pour la douleur, quoique prétendument au départ, les niveaux de douleurs des patients s'en trouvaient faibles (188). Aucune différence n'a été observée entre le placebo et le cannabis dans la tâche de marche chronométrée (timed-walk task), une évaluation de la performance physique (188). La fonction cognitive telle qu'évaluée à l'aide du test PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test [test d'addition en séries visant à mesurer la vitesse de traitement des informations auditives]) semblait diminuer de façon significative immédiatement après l'administration du cannabis; toutefois, l'importance clinique à long terme de cette découverte n'a pas fait l'objet d'examen dans cette étude (188). La majorité des patients (70 %) étaient sous thérapie modificatrice de la maladie (p.ex. l'interféron β -1a, l'interféron β -1b ou le glatiramer) et 60 % étaient sous agents antispastiques (p.ex. le baclofène ou la tizanidine). Le traitement au cannabis a été associé à un certain nombre d'effets indésirables différents mais couramment observés dont les étourdissements, la céphalée, la fatigue, les nausées, irritation de la gorge et sensation d'être trop « high » (188). Parmi les limitations de l'étude se trouvait le fait que la majorité des patients aient déjà eu de l'expérience précédente avec le cannabis et le fait que l'étude ait été menée sans insu, étant donné que les patients étaient en mesure de distinguer le placebo du traitement au cannabis (188).

Le Règlement sur l'accès à la marihuana à des fins médicales (RAMFM) actuel permet l'usage de la marihuana séchée dans le cadre du traitement des douleurs graves et des spasmes musculaires persistants consécutifs à la SP chez des patients de SP n'ayant pas trouvé de bénéfices ou qui ne seraient pas considérés comme pouvant bénéficier des traitements conventionnels (384).

De manière générale, l'on rapporte que les médicaments sur ordonnance à base de cannabinoïdes administrés par voie orale (p.ex. le dronabinol, le nabilone, le nabiximols) sont bien tolérés chez les patients souffrant de SP (428,433,434). Les essais cliniques effectués jusqu'à maintenant n'indiquent pas d'effets indésirables graves associés à l'usage des médicaments sur ordonnance à base de cannabinoïdes. Toutefois, il semble y avoir une augmentation en nombre d'effets indésirables non graves associés à l'usage à court terme des cannabinoïdes (4). Les effets indésirables physiques les plus communs rapportés sont les étourdissements, la somnolence et l'assèchement de la bouche (262,434). L'usage prolongé du cannabis ingéré ou inhalé a été associé à des performances moins bonnes dans divers domaines cognitifs (vitesse de traitement d'information, mémoire de travail, fonction exécutive, perception visuospatiale) chez des patients atteints de SP, selon une étude transversale (178). En revanche, une autre étude a conclu que le traitement au nabiximols (Sativex^{MD}), chez des patients atteints de SP n'ayant jamais consommé de cannabis, n'était pas associé à une déficience cognitive (434). Toutefois, l'étude a soulevé la possibilité que des doses plus fortes puissent précipiter des changements dans la disposition psychologique, en particulier chez les patients ayant déjà vécu une psychose. Dans tous les cas, il y a

en général un manque d'information sur les effets indésirables à long terme de l'usage chronique des cannabinoïdes à des fins thérapeutiques.

Dysfonction vésicale associée à la sclérose en plaques ou au traumatisme médullaire

La dysfonction vésicale se produit chez la plupart des patients souffrant de sclérose en plaques (SP) ou de traumatisme médullaire (435). Les plaintes les plus fréquentes sont l'augmentation de la pollakiurie, la miction impérieuse, l'incontinence par impériosité et l'incontinence réflexe (436). Les récepteurs cannabinoïdes sont exprimés dans le détrusor et l'urothélium vésical humain (35,36), et pourraient aider à réguler le tonus du détrusor et la contraction vésicale ainsi qu'influencer les voies de la réaction nociceptive de la vessie (examiné en (36)).

Une enquête effectuée auprès des patients atteints de SP consommant régulièrement du cannabis pour soulager leurs symptômes de problèmes urinaires a indiqué que plus de la moitié de ces patients ont affirmé une amélioration de la miction impérieuse (437). Une étude pilote ouverte de 16 semaines sur les extraits à base de cannabis (cure de traitement au Sativex^{MD} suivie de l'entretien avec 2,5 mg de Δ^9 -THC seulement) contre la dysfonction vésicale chez 15 patients atteints de SP avancée a indiqué une diminution notable de la miction impérieuse, du nombre et du volume des épisodes d'incontinence, de leur fréquence et de la nycturie (438). Des améliorations ont aussi été remarquées dans l'auto-évaluation de la douleur et de la qualité du sommeil des patients. Un essai contrôlé randomisé subséquent de 250 patients atteints de SP a suggéré un effet clinique de cannabinoïdes administrés par voie orale (2,5 mg de Δ^9 -THC ou 1,25 mg de cannabidiol (CBD), avec < 5 % d'autres cannabinoïdes par capsule, jusqu'à un maximum de 25 mg/jour) sur les épisodes d'incontinence (435).

4.4.2 Sclérose latérale amyotrophique

Il existe des données précliniques impliquant le système endocannabinoïde dans la progression d'une maladie semblable à la sclérose latérale amyotrophique (SLA) chez les modèles de souris atteintes du trouble et sous certaines conditions, les cannabinoïdes retarderaient modérément la progression de la maladie et prolongeraient la survie chez ces modèles animaux (examiné en (439) et (440)). Des rapports anecdotiques suggèrent une diminution des crampes musculaires et des fasciculations chez les patients atteints de SLA qui avaient fumé du cannabis ou bu du thé à base de cannabis, et jusqu'à 10 % de ces patients utilisent le cannabis pour le contrôle des symptômes (441,442). Seules deux études cliniques existent sur le cannabis pour le traitement des symptômes associés à la SLA et les résultats de celles-ci sont contrastés. Dans une étude pilote par permutation à double insu randomisée d'une durée de quatre semaines auprès de 19 patients atteints de SLA, les doses de 2,5 à 10 mg par jour de dronabinol (Δ^9 -THC) ont été créditées d'une amélioration du sommeil et de l'appétit, mais pas des crampes ni des fasciculations (443). En revanche, une étude plus courte de deux semaines n'a indiqué aucune amélioration de ces mesures chez les patients atteints de SLA consommant 10 mg de dronabinol par jour (442). Dans les deux cas, le dronabinol a été bien toléré et a présenté peu d'effets secondaires chez cette population de patients aux doses testées.

4.4.3 Traumatisme médullaire (ou maladie de la moelle épinière)

Des études précliniques suggèrent que le traumatisme médullaire déclenche des changements dans les activités du système endocannabinoïde et que les agonistes des récepteurs cannabinoïdes pourraient soulager la douleur neuropathique associée au traumatisme médullaire (444,445,446). Toutefois, des données cliniques limitées existent sur l'usage des cannabinoïdes dans le traitement des symptômes associés au traumatisme médullaire comme la douleur, la spasticité, les spasmes musculaires, l'incontinence urinaire et les difficultés à dormir. Aucun essai clinique sur le cannabis fumé pour le traitement de ces symptômes n'a été documenté, mais des améliorations subjectives ont été signalées de façon anecdotique par des patients qui fument du cannabis (378,447). Des études contrôlées, par permutation, menées à double insu sur le Δ^9 -THC par voie orale ou sur des extraits de Δ^9 -THC : CBD (Sativex^{MD}), ou les deux, suggèrent de modestes améliorations de la douleur, de la spasticité, des spasmes musculaires et de la qualité du sommeil chez les patients atteints de traumatisme médullaire (378,448,449). Une étude parallèle contrôlée, à double insu et randomisée utilisant un minimum de 15 à 20 mg de Δ^9 -THC /jour (doses quotidiennes moyennes de 31 mg de Δ^9 -THC par voie orale, ou 43 mg de hémisuccinate de THC par voie rectale) a démontré une amélioration statistiquement significative dans les mesures de spasticité chez ceux souffrant de traumatisme médullaire (450). Une étude plus récente par permutation, contrôlée et à double insu utilisant le nabilone (0,5 mg deux fois par jour) a indiqué une amélioration dans la spasticité, comparativement au placebo chez les patients souffrant de traumatisme médullaire (451).

Le Règlement sur l'accès à la marihuana à des fins médicales (RAMFM) actuel permet l'usage de la marihuana séchée dans le cadre du traitement des douleurs graves et des spasmes musculaires persistants consécutifs au

traumatisme médullaire ou à la maladie de la moelle épinière chez des patients de SP n'ayant pas trouvé de bénéfices ou qui ne seraient pas considérés comme pouvant bénéficier des traitements conventionnels (384).

4.5 Épilepsie

De plus en plus de données suggèrent un rôle du système endocannabinoïde dans la modulation du tonus et de l'excitabilité neuronaux, et éventuellement dans l'épilepsie. Des études chez l'humain et l'animal suggèrent que l'activité épileptique est associée aux changements dans les niveaux et la distribution des récepteurs CB₁ dans l'hippocampe (452,453,454). Des niveaux réduits de l'endocannabinoïde anandamide ont été décelés dans le liquide céphalorachidien des patients ayant reçu un diagnostic récent d'épilepsie du lobe temporal non traitée (455).

Études précliniques

Des études in vitro ainsi que celles effectuées chez l'animal attribuent généralement un rôle anticonvulsif aux cannabinoïdes (91,456,457,458,459). Toutefois, un rôle proconvulsif y a aussi été décrit (91,460). Les récepteurs CB₁ sont situés principalement de manière présynaptique, où ils inhibent habituellement la libération des neurotransmetteurs classiques (461). L'on pense que le présumé effet antiépileptique des cannabinoïdes est facilité par l'inhibition présynaptique dépendante des récepteurs CB₁ (453,462); par ailleurs, les effets épileptogènes peuvent être déclenchés par l'inhibition présynaptique de la libération de l'acide gamma-aminobutyrique (456,457,459,463,464). Par conséquent, les agonistes des récepteurs CB₁ ont la capacité de déclencher ou de réprimer l'activité épileptiforme selon les terminaisons présynaptiques sensibles aux cannabinoïdes qui sont de préférence touchés (c.-à-d. glutamatergique ou GABAergique) (91,462).

Études cliniques

Toutefois, un examen de la littérature qui décrit les effets du cannabis sur les symptômes épileptiques chez les humains a conclu que bien que l'usage du cannabis puisse réduire la fréquence des crises dans certains cas, et en provoquer dans d'autres, dans la majorité des cas il n'a probablement aucun effet (465). Cela pourrait s'expliquer par les actions plutôt non-spécifiques des cannabinoïdes administrés de façon exogène, tels que le Δ^9 -THC, qui ciblerait autant les neurones d'excitation que d'inhibition (91). La capacité antiépileptique chez les humains du cannabidiol (CBD) a aussi fait l'objet d'une étude (voir (466) pour un examen complet) mais ces études précoces n'ont pas été suivies par des essais cliniques plus vastes et plus convaincants. Une revue effectuée récemment par le Centre de collaboration Cochrane visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité des cannabinoïdes comme monothérapie ou traitement d'appoint chez les patients épileptiques a conclu que les données disponibles ne sont pas suffisantes pour parvenir à des conclusions fiables quant à l'efficacité des cannabinoïdes comme traitement contre l'épilepsie (467). Bien que les doses de 200 à 300 mg de CBD puissent être administrées sans danger à un nombre restreint de patients pendant une courte période, l'innocuité du traitement à long terme aux cannabidiol n'a pas pu être évaluée de façon faible (467).

Le Règlement sur l'accès à la marijuana à des fins médicales (RAMFM) actuel permet l'usage de la marijuana séchée dans le cadre du traitement de l'épilepsie chez des patients présentant des crises et n'ayant pas trouvé de bénéfices ou qui ne seraient pas considérés comme pouvant bénéficier des traitements conventionnels (384).

4.6 Douleur

Il est désormais bien établi que le système endocannabinoïde joue un rôle important dans la modulation des états douloureux et que les éléments du système endocannabinoïde peuvent se situer aux niveaux supra-spinal, spinal et périphérique des conduits de la douleur (22,468). La distribution particulière des récepteurs cannabinoïdes offre une base anatomique pour expliquer certains des effets analgésiques des cannabinoïdes et un certain nombre d'études précliniques attribuent un rôle aux encannabinoïdes (tels que l'anandamide et 2-arachidonoylglycérol (c.-à-d. 2-AG)) dans la répression de la douleur sous des conditions physiologiques (22).

Considérations et mises en garde

Études de l'animal c. l'humain

Des études précliniques chez l'animal prédisent que les cannabinoïdes devraient soulager autant la douleur aiguë que chronique. Toutefois, les résultats des deux modèles expérimentaux de la douleur chez les volontaires humains et des essais cliniques auprès des patients souffrant de douleur suggèrent que les cannabinoïdes seraient plutôt plus efficaces contre la douleur chronique qu'aiguë (469,470,471). Il pourrait y avoir un certain nombre d'explications pour justifier les divergences entre les études effectuées chez des animaux et des essais cliniques auprès des humains. De telles justifications comprennent des variations inter espèces, des différences de motivations expérimentales et de protocoles auxquels les études ont eu recours, et des différences des résultats mesurés dans les études. Les données des modèles de douleur chez l'animal se fondent principalement sur des observations des changements comportementaux et des doses des cannabinoïdes suffisantes pour favoriser une action anti-nociceptive pertinente chez les rongeurs sont semblable à celles qui entraînent d'autres effets comportementaux tels que l'hypomotilité et la catatonie (21,472). Ce chevauchement pharmacologique peut rendre difficile la distinction entre les effets anti-nociceptifs associés aux cannabinoïdes et les effets comportementaux (21,472).

Modèles expérimentaux de la douleur c. la douleur chronique

La traduction des résultats de recherches des modèles expérimentaux de la douleur (c.-à-d. la douleur aiguë) à la douleur clinique est aussi complexe et pas évidente (185). Contrairement à la douleur aiguë, la douleur clinique (chronique) est une condition complexe impliquant l'interaction des composantes sensorielles, affectives et cognitives (185). Contrairement à la douleur aiguë, la douleur chronique est considérée comme une maladie, qui généralement provient d'une douleur aiguë prolongée dont la prise en charge n'est pas assurée de façon rapide et efficace (473). La douleur chronique semble faire appel à des mécanismes neuronaux spatiotemporels distincts qui diffèrent de ceux de la douleur aiguë et expérimentale (474). La douleur chronique implique une transmission neurale altérée et des changements à long terme de la plasticité dans les systèmes nerveux central et périphérique qui génèrent et maintiennent l'état de la douleur chronique (473,474). Alors, il s'avère difficile de comparer les études sur les interventions pour la douleur chronique à des études portant sur la douleur induite expérimentalement en raison des différences fondamentales quant à l'état physiologique des sujets, des différences relatives aux conditions de motivation et aux protocoles expérimentaux auxquels les études ont eu recours et en raison des différences au niveau des résultats qui ont été mesurés (185).

Effet placebo

L'effet placebo est une autre considération à ne pas oublier lorsque l'on examine les études sur le cannabis et les cannabinoïdes pour le traitement de la douleur. L'effet placebo, un phénomène psychobiologique, est peut-être plus saillant pour des troubles ayant une composante subjective ou psychologique plus significative (p.ex. douleur, anxiété ou dépression) et pourrait n'être pas aussi saillant en ce qui concerne des maladies ayant une composante objective plus physiopathologique (p.ex. maladies infectieuses, cancer) (475,476).

Population des patients ou sujets de l'étude

Beaucoup, voire la plupart des essais cliniques portant sur les cannabinoïdes pour le traitement de la douleur (et même d'autres troubles tels que la sclérose en plaques) ont recruté des patients ou des volontaires ayant été précédemment exposés au cannabis ou aux cannabinoïdes. Cela soulève la question de levée de l'insu, car tout sujet de l'étude ayant précédemment fait l'expérience du cannabis ou des cannabinoïdes serait plus en mesure de faire la distinction entre un traitement actif avec ces drogues et un traitement au placebo (364). De plus, un nombre d'essais cliniques sur le traitement de la douleur (ou d'autres troubles) par le cannabis ou les cannabinoïdes ont eu recours à une « période ouverte » au cours de laquelle les sujets éliminés auraient déjà mal réagi aux cannabinoïdes ou ils auraient eu amplement de temps d'en éprouver les effets indésirables (48). Le recours aux personnes ayant précédemment fait l'expérience du cannabis ou des cannabinoïdes ou le recours à une « période ouverte » augmenterait la proportion des patients produisant des résultats qui tendent à surestimer certains bienfaits thérapeutiques potentiels du cannabis et des

cannabinoïdes, tout en ayant tendance aussi à sous-estimer l'ampleur ou le degré d'effets indésirables au sein de la population de patients en général (48,364).

Autres considérations

Il convient aussi peut-être de mentionner qu'un certain nombre d'essais cliniques laissent croire à une marge thérapeutique relativement étroite de l'usage du cannabis et des cannabinoïdes sur ordonnance pour le traitement de la douleur (21,48,50,472). L'on sait que les effets secondaires psychotropes et somatiques très connus, liés à l'usage du cannabis et des cannabinoïdes (p.ex. le dronabinol, le nabilone, le nabiximols) limitent l'utilité thérapeutique de ces drogues; il est donc suggéré qu'il serait souhaitable de recourir à des traitements axés sur la manipulation du système endocannabinoïde (p. ex. en inhibant les enzymes de dégradation des endocannabinoïdes, FAAH ou MAGL) ou de combiner de faibles doses de cannabinoïdes avec de faibles doses d'autres analgésiques pour atteindre l'effet thérapeutique souhaité tout en minimisant l'incidence, la fréquence et la gravité des effets indésirables (21,50).

Fort des considérations et des mises garde susmentionnées, les sections suivantes résument les résultats des études ayant examiné le potentiel analgésique du cannabis et des cannabinoïdes dans des modèles précliniques et cliniques de la douleur aiguë induite expérimentalement, ainsi que des études cliniques sur la douleur chronique.

4.6.1 Douleur aiguë

4.6.1.1 Douleur aiguë induite de façon expérimentale

Études précliniques

Un certain nombre d'études précliniques portent à croire que l'anandamide, le THC et certains cannabinoïdes synthétiques bloquent les réactions à la douleur dans différents modèles animaux de douleur aiguë (examiné en (21,472)). La modulation cannabinoïdique des circuits neuronaux dans le cerveau et la moelle épinière peuvent inhiber le traitement des signaux nociceptifs (477,478,479,480). Toutefois, en dépit des résultats obtenus dans des études précliniques, les résultats des études sur l'usage du cannabis ou des cannabinoïdes (p. ex. le nabilone) pour soulager la douleur aiguë induite de façon expérimentale chez les humains restent contrastés.

Études cliniques avec le cannabis fumé

Une étude antérieure par Hill auprès de 26 hommes fumeurs du cannabis n'a pas démontré d'effet analgésique du cannabis fumé (1,4 % de Δ^9 -THC, 12 mg de Δ^9 -THC disponible) en réponse à la stimulation électrique transcutanée (481). Cette étude a néanmoins rapporté une *augmentation* de la sensibilité sensorielle et à la douleur au stimulus appliqué. En revanche, Milstein a démontré que le cannabis fumé (1,3 % de Δ^9 -THC, 7,5 mg de Δ^9 -THC total disponible) a accru la tolérance à la douleur d'un stimulus de pression chez des sujets n'ayant jamais consommé de cannabis et chez ceux qui en ont fait l'expérience, comparativement au placebo (482). Une autre étude impliquant des fumeurs de cannabis en santé a rapporté que la fumée des cigarettes du cannabis (contenant 3,55 % de Δ^9 -THC, ou environ 62 mg de Δ^9 -THC disponible) a été associée à un faible effet antinocicepteur proportionnel à la dose en réponse à un stimulus thermique (184). Un essai par permutation et randomisé plus récent, mené à double insu et contrôlé avec placebo a examiné les effets de trois doses différentes de cannabis fumé sur la douleur intradermique provoquée par la capsaïcine et sur l'hyperalgésie chez 15 volontaires en santé (185). La capsaïcine a été administrée 5 ou 45 minutes après la fumée du cannabis. Les effets semblaient dépendre de la dose et du temps. Aucun effet n'a été observé 5 minutes après la fumée, mais l'analgésie a été observée 45 minutes après la fumée et seulement avec la dose médiane du cannabis fumé (4 % de Δ^9 -THC en poids). Une faible dose (2 % de Δ^9 -THC en poids) n'a eu aucun effet. En revanche, une forte dose (8 % de Δ^9 -THC en poids) a été associée à une *hyperalgésie* considérable. Cette étude a identifié la soi-disant « marge thérapeutique étroite »; une dose moyenne a offert des bénéfices analgésiques, une forte dose a aggravé la douleur et a été associée à des effets indésirables supplémentaires, et une faible dose n'a eu aucun effet.

Études cliniques avec le THC par voie orale et l'extrait de cannabis

Une étude en permutation et randomisée, menée à double insu et contrôlée avec placebo auprès de 12 volontaires en santé n'ayant jamais consommé de cannabis chez qui l'on a administré une seule dose par voie orale de 20 mg de Δ^9 -THC, a rapporté l'absence d'un effet analgésique significatif après exposition à une batterie de tests de douleur multi modèle (pression, chaleur, froid et stimulation électrique transcutanée) (483). En outre, une hyperalgésie considérable a été observée dans le test de la douleur causée par la chaleur. Les effets secondaires psychotropes et somatiques étaient courants et comprenaient l'anxiété, des

changements perceptifs, les hallucinations, des pensées, des idées, et l'humeur étranges, la désorientation, l'euphorie, les nausées, la céphalée et les étourdissements. Une autre étude par permutation et randomisée, contrôlée avec placebo et témoin actif et à double insu auprès de 18 volontaires femelles en santé a signalé l'absence de l'analgésie ou de l'antihyperalgésie avec un extrait de cannabis par voie orale contenant 20 mg de THC et 10 mg de CBD (d'autres cannabinoïdes végétaux constituaient moins de 5 %) dans deux différents modèles expérimentaux de la douleur (intradermique capsaïcine ou de coup de soleil) (484). Des effets secondaires (sédation, nausées, étourdissements) ont été fréquemment observés. L'hyperalgésie a été aussi observée à la plus forte dose comme cela a été le cas dans l'étude dirigée par Wallace (ci-dessus) (185).

Études cliniques avec le nabilone

Une étude par permutation, randomisée, menée à double insu et contrôlée avec placebo d'une dose unique par voie orale du nabilone (0,5 ou 1 mg) n'a indiqué aucun effet analgésique lors d'un stimulus de douleur tonique provoquée par la chaleur (485). Toutefois, un effet antihyperalgésique a été observé à la plus forte dose administrée mais seulement chez les femmes. Les auteurs ont relevé un effet placebo significatif et ont aussi laissé entendre que le manque d'effet analgésique pourrait avoir été dû à l'administration à dose unique du cannabinoïde; une augmentation progressive de la dose aurait pu éventuellement produire un effet (485). Dans le même ordre d'idée, une étude par permutation, randomisée, menée à double insu et contrôlée avec placebo chez des sujets prenant une dose unique par voie orale du nabilone (1, 2 ou 3 mg) n'a indiqué aucun effet analgésique, ni d'effets antihyperalgésiques primaires ou secondaires en réponse à une douleur provoquée par la capsaïcine chez des volontaires mâles en santé (355). Des effets indésirables d'intensité légère à modérée ont été relevés chez la majorité des sujets. Des réactions indésirables sévères (p.ex. les étourdissements, la sédation, l'anxiété, l'agitation, l'euphorie, des perturbations perceptuelles et cognitives) ont été rapportées seulement à la plus forte dose d'administration (3 mg) chez quatre sujets, entraînant leur retrait de l'étude. Des effets sur le SNC proportionnels à la dose ont été observés 1,5 à 6 h après le dosage, jusqu'à une durée maximale entre 4 et 6 heures après l'administration. Une revue récente porte à croire qu'il y aurait peu de preuves convaincantes d'une baisse significative de la douleur aiguë dans des études expérimentales ou cliniques des cannabinoïdes chez l'humain (21).

4.6.1.2 Douleur postopératoire

En dépit de l'introduction de nouvelles normes, des lignes directrices et des efforts éducatifs, les données indiquent que la douleur postopératoire continue d'être sous ou mal gérée et bon nombre de médicaments utilisés dans ce cadre ne sont pas suffisamment efficaces ou engendrent des effets secondaires inacceptables (486,487). À ce jour, il n'existe que quatre rapports publiés sur l'usage du cannabis contre la douleur postopératoire (486,488,489,490). Les conclusions de ces études indiquent que les cannabinoïdes (THC, nabilone, ou extrait de cannabis par voie orale contenant le THC et le CBD à raison d'un rapport de 2:1) ne sont pas des substances idéales pour gérer la douleur postopératoire, parce que leur efficacité est soit modérée (486,488), soit équivalente au placebo (489), ou même antianalgésique à forte dose (490). Toutefois, une conclusion définitive sur le rôle des cannabinoïdes au titre postopératoire ne peut être dégagée à cause des différents produits, posologies, voies d'administration et protocoles utilisés dans ces études (491).

4.6.2 Douleur chronique

Une douleur aiguë mal gérée peut donner lieu à une douleur chronique (492,493). Contrairement à la douleur aiguë, la douleur chronique est habituellement considérée comme étant une condition bien plus complexe impliquant des facteurs physiques, psychologiques et psychosociales, et qui contribue à la diminution de la qualité de vie (494). Les informations ci-après résument les études précliniques de la douleur chronique menées sur des modèles animaux, ainsi que des études cliniques chez des sujets humains souffrant de la douleur chronique d'étiologies diverses, et quelques études sur la douleur induite de façon expérimentale menée auprès des patients.

4.6.2.1 Douleur induite de façon expérimentale

L'efficacité anti-nociceptive des cannabinoïdes a été catégoriquement démontrée dans plusieurs modèles animaux de douleur inflammatoire et neuropathique (examiné en (495) et (496)). De plus, les conclusions de ces études suggèrent que la modulation du système endocannabinoïde, par l'administration d'agonistes des récepteurs cannabinoïdes spécifiques ou par l'élévation des niveaux d'endocannabinoïdes, supprime l'hyperalgésie et l'allodynie induites par divers états neuropathiques (examiné en (496)). Ainsi donc, comme dans le cas de la douleur aiguë, des études précliniques de la douleur chronique chez des modèles animaux suggèrent que les endocannabinoïdes (l'anandamide et le 2-AG), le THC et plusieurs cannabinoïdes synthétiques ont des effets bénéfiques (examiné en (21,472,496)).

En ce qui concerne le cannabidiol (CBD), quoique son administration chronique par voie orale ait effectivement diminué l'hyperalgésie sur un modèle de souris de la douleur inflammatoire (497), de tels parallèles n'ont pas été relevés chez les humains à ce jour. Une étude plus récente a suggéré qu'une dose moyenne ou forte de CBD atténue l'allodynie tactile et l'hypersensibilité thermique chez le modèle souris de la neuropathie diabétique si administré au tout début de la maladie; en revanche, il existe peu, si jamais, d'effet régénérateur si le CBD est administré ultérieurement (498). Par contraste, le nabilone n'était pas aussi efficace que le CBD si administré au tout début, mais il semblait avoir un faible effet bénéfique lorsqu'il était administré plus tard au cours de la maladie (498). Le CBD semblait atténuer la microglie dans la partie lombaire ventrale de la moëlle épinière, mais seulement s'il était administré au tout début de la maladie, tandis que le nabilone n'avait aucun effet (498).

Il n'existe pas d'études sur la douleur chronique induite de façon expérimentale chez les humains. Toutefois, contrairement aux conclusions contrastées chez des sujets humains exposés à des stimuli douloureux aigus, les cannabinoïdes semblent présenter un profil de bénéfices plus logique chez les patients déjà souffrant de la douleur chronique.

4.6.2.2 Douleur neuropathique ou douleur chronique non liée au cancer

Des études cliniques à court terme suggèrent que les médicaments sur ordonnance à base de cannabinoïdes (p.ex. le nabiximols, le dronabinol, le nabilone) sont modérément efficaces dans la diminution des douleurs neuropathique centrale ou périphérique d'étiologies diverses et réfractaires chez des personnes recevant déjà des médicaments analgésiques (499). Les effets secondaires semblent comparables à ceux des traitements déjà existants et comprennent typiquement les étourdissements, la sédation, l'ataxie, des sensations d'intoxication, l'euphorie (« high »), la xérostomie, la dysgueusie, et la faim (499,500). Ces effets peuvent être minimisés en ayant recours à de faibles doses de cannabinoïdes, augmentées de façon progressive au besoin. Les suivantes donnent un résumé sur les informations cliniques existantes sur l'usage du cannabis et des cannabinoïdes (le THC, le nabilone, le dronabinol et le nabiximols) pour le traitement de la douleur neuropathique et la douleur chronique non liée au cancer.

Études cliniques avec le cannabis fumé ou vaporisé

Une étude menée par permutation, randomisée et à double insu et contrôlée avec placebo auprès des patients ayant déjà fait l'expérience du cannabis, souffrant de la douleur neuropathique d'étiologies diverses (syndrome de douleur locale complexe, douleur neuropathique centrale consécutive au traumatisme médullaire ou à la sclérose en plaques, ou de la douleur neuropathique périphérique consécutive au diabète ou aux lésions nerveuses) a rapporté que l'administration d'une faible ou une forte dose du cannabis fumé (3,5 % de Δ^9 -THC, 19 mg de Δ^9 -THC total disponible; ou 7 % de Δ^9 -THC, 34 mg de Δ^9 -THC total disponible) était associée à des diminutions équianalgésiques statistiquement significatives de la douleur neuropathique centrale et périphérique (168). Aucun effet analgésique n'a été observé dans des tests de douleur induite de façon expérimentale (stimuli tactile ou thermique). Les patients prenaient d'autres médicaments contre la douleur pendant l'essai tels que des opioïdes, des antidépresseurs, des anti-inflammatoires, ou des anticonvulsivants. Les effets indésirables associés à l'usage du cannabis semblaient dépendre de la dose et comprenaient la sensation de « high », la sédation, la confusion, et la déficience neurocognitive. Des changements cognitifs semblaient être plus accentués avec de fortes doses de Δ^9 -THC (168).

Dans une autre étude randomisée et contrôlée avec placebo, l'on a signalé une diminution de plus de 30 % de la douleur neuropathique sensorielle associée au VIH chez 52 % des patients fumant la cigarette du cannabis contenant 3,56 % de Δ^9 -THC (32 mg de Δ^9 -THC total disponible par cigarette) trois fois par jour (96 mg de la teneur totale quotidienne en Δ^9 -THC) pendant cinq jours, comparativement à une baisse de 24 % de la douleur dans le groupe placebo (142). Le nombre de sujets nécessaire de traiter (NSNT) afin de réduire de 30 % la douleur était de 3,6 et comparable à celui signalé pour les autres analgésiques dans le traitement de la douleur neuropathique chronique. Dans la portion de l'étude portant sur « la douleur induite de façon expérimentale » le cannabis fumé n'a pas été associé à une différence statistiquement importante en ce qui concerne le seuil de la douleur aiguë provoquée par la chaleur comparativement au placebo. Toutefois, il semblait réduire la surface de la chaleur et de l'hyperalgésie secondaire induite par la capsaïcine (142). Les patients prenaient d'autres médicaments contre la douleur pendant l'essai tels que des opioïdes, la gabapentine ou d'autres drogues. Les effets indésirables du cannabis fumé dans cette étude comprenaient la sédation, les étourdissements, la confusion, l'anxiété et la désorientation.

Un essai clinique par permutation de phase II mené à double insu et contrôlé contre placebo du cannabis fumé contre la douleur neuropathique réfractaire associée au VIH a rapporté une diminution de 30 % de la douleur polyneuropathique sensorielle distale prédominante associée au VIH chez 46 % de patients ayant fumé le cannabis pendant cinq jours (1 à 8 % de Δ^9 -THC, quatre fois par jour) par rapport à une baisse de 18 % dans le groupe placebo (186). Le NSNT dans cette étude était de 3,5. La quasi-totalité des sujets avaient déjà été exposés au cannabis et ils prenaient en même temps d'autres analgésiques tels que des opioïdes, des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, des antidépresseurs, et des anticonvulsifs. L'on a signalé que les effets indésirables associés à l'usage du cannabis ont été fréquents et tendaient d'effets indésirables modérés à sévères pendant la phase de traitement actif comparativement au placebo.

Une étude clinique par permutation, randomisée, menée en quatre périodes à double insu et contrôlée avec placebo du cannabis fumé contre la douleur neuropathique chronique causée par le traumatisme ou la chirurgie réfractaire aux thérapies conventionnelles a rapporté que par rapport au placebo, une seule exposition par inhalation de 25 mg de cannabis fumé contenant 9,4 % de Δ^9 -THC (2,35 mg de Δ^9 -THC total disponible par cigarette) trois fois par jour (7,05 mg de Δ^9 -THC total par jour) pendant cinq jours a été associée à une baisse modeste mais statistiquement significative de l'intensité de la douleur moyenne quotidienne (172). De plus, il y a eu des améliorations statistiquement significatives dans les mesures de la qualité du sommeil et de l'anxiété avec le cannabis. La majorité des sujets avaient déjà été exposés au cannabis et la plupart d'entre eux prenaient en même temps d'autres analgésiques tels que des opioïdes, des antidépresseurs, et des anticonvulsifs, ou des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens. Les effets indésirables associés à l'usage du cannabis comprenaient la céphalée, l'assèchement des yeux, sensation de brûlure dans les voies respiratoires supérieures (gorge), les étourdissements, l'engourdissement et la toux.

Une étude clinique menée auprès des patients souffrant de la douleur chronique (musculosquelettique, post-traumatique, arthritique, neuropathique périphérique, cancéreuse, fibromyalgique, causée par la sclérose en plaques, la drépanocytose, et par le syndrome du défilé thoraco-brachial) a rapporté que l'inhalation du cannabis vaporisé (0,9 g, 3,56 % de Δ^9 -THC) trois fois par jour pendant cinq jours a été associée à une baisse statistiquement significative de la douleur (27 %, intervalle de confiance = 9, 46) (187). Les sujets prenaient des doses à libération soutenue du sulfate de morphine ou de l'oxycodone stable et avaient déjà précédemment consommé du cannabis (187). Il y a eu une diminution statistiquement importante de la concentration maximale (C_{max}) du sulfate de morphine, mais pas de l'oxycodone pendant l'exposition au cannabis. Aucun effet indésirable cliniquement important n'a été relevé, mais tous les sujets ont rapporté avoir ressenti le « high ». La méthodologie de l'étude comportait un certain nombre de limitations importantes dont la petite taille d'échantillon, la courte durée, population de sujet non randomisée, et l'absence d'un placebo.

Une étude par permutation menée à double insu et contrôlée avec placebo auprès de patients souffrant de la douleur neuropathique d'étiologies diverses (p.ex. le traumatisme médullaire, le syndrome douloureux régional complexe (SDRC) de type 1, la causalgie (SDRC type de 2), la neuropathie diabétique, la sclérose en plaques, la névralgie post-herpétique, la neuropathie périphérique idiopathique, la plexopathie brachiale, la radiculopathie lombo-sacrée, et la neuropathie post-AVC) a rapporté que l'inhalation du cannabis vaporisé (0,8 g contenant une faible dose de Δ^9 -THC (1,29 % de Δ^9 -THC; teneur totale disponible de Δ^9 -THC de 10,3 mg) ou une dose moyenne de Δ^9 -THC (3,53 % de Δ^9 -THC; teneur totale disponible de Δ^9 -THC de 28,2 mg)) pendant trois séances séparées de 6 h chacune a été associée à une réduction statistiquement significative de l'intensité de la douleur (501). L'inhalation s'est effectuée selon un protocole normalisé (c.-à-d. « la procédure Foltin ») : il a été signalé verbalement aux participants de tenir le sac du vaporisateur d'une main et de mettre son embouchure dans la bouche, d'être prêts, d'inhaler (5 s), de retenir la vapeur dans leurs poumons (10 s), et enfin d'expirer et d'attendre avant de répéter le cycle de l'inhalation (40 s) (501). Des différences non significatives ont été constatées entre le placebo et les traitements actifs en ce qui concerne les cotes d'évaluation de la douleur à la 60^e minute suivant le lancement de la séance de l'étude. Après quatre inhalations suivant la réplique de l'une ou l'autre dose de THC à la 60^e minute, un effet du traitement significatif a été noté 60 minutes plus tard (c.-à-d. à la 120^e minute après le lancement de l'essai). Une deuxième inhalation du cannabis vaporisé suivant la réplique à la 180^e minute après le lancement de l'essai (4 à 8 bouffées, dosage flexible, 2 heures suivant la première inhalation) a été associée à une analgésie continue d'une durée supplémentaire de 2 heures (501). Les deux doses : 1,29 % et 3,53 % de Δ^9 -THC étaient équianalgésiques et nettement meilleures que le placebo pour atteindre l'analgésie. Le NSNT pour une réduction de la douleur de l'ordre de 30 % était de 3,2 pour le placebo contre la faible dose, 2,9 pour le placebo contre la dose moyenne et 2,9 pour la dose moyenne contre la faible dose (501). Les auteurs suggèrent

que les conditions des NSNT pour le traitement actif contre le placebo sont dans la fourchette de deux anticonvulsivants couramment utilisés pour le traitement de la douleur neuropathique (prégabaline, 3,9; gabapentine, 3,8). En se servant du Global Impression of Change rating scale (échelle d'évaluation de l'impression globale du patient à propos de l'évolution de son état), le soulagement de la douleur semblait être maximal après le deuxième dosage à 180 minutes, s'estompant entre 1 et 2 heures plus tard. Les deux doses actives ont produit des effets équivalents dans l'évaluation de « l'acuité » de la douleur, tandis que la faible dose a été plus efficace que le placebo ou la dose moyenne contre la douleur décrite comme étant une douleur « brûlante » ou « lancinante ». Tous les sujets avaient déjà été exposés au cannabis et ils prenaient en même temps d'autres médicaments (opioïdes, anticonvulsivants, antidépresseurs et médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens) (501). Le traitement au cannabis a été associé à une faible déficience de certaines fonctions cognitives, les effets les plus importants étant observés dans les domaines d'apprentissage et de mémoire (501). L'étude a connu un certain nombre d'inconvénients dont le nombre relativement réduit de patients, une période de mise en étude courte, et l'éventualité de la levée de l'insu lors du traitement.

Études cliniques avec les médicaments sur ordonnance à base de cannabinoïdes administrés par voie orale

Nabilone

Une étude descriptive rétrospective ouverte de 20 patients adultes souffrant de douleur chronique, non liée au cancer, et de diverses étiologies (douleur postopératoire ou traumatique, dystrophie sympathique réflexe, l'arthrite, la maladie de Crohn, cystite interstitielle, douleur neuropathique, la myopathie associée au VIH, syndrome post-poliomyélite, douleur inguinale idiopathique et céphalées chroniques) a démontré une amélioration générale subjective et une réduction de l'intensité de la douleur au moyen du nabilone comme traitement auxiliaire de soulagement de la douleur (494). De plus, les effets bénéfiques sur le sommeil et les nausées étaient les principales raisons de la continuité de son utilisation. Les patients ont utilisé entre 1 et 2 mg du nabilone par jour. De fortes doses (3 à 4 mg/jour) ont été associées à une incidence accrue d'effets indésirables. Ceux-ci comprenaient l'assèchement de la bouche, les céphalées, les nausées et les vomissements, la fatigue, la déficience cognitive, les étourdissements, et la somnolence. Beaucoup de patients prenaient en même temps d'autres médicaments tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les opioïdes, et divers types d'antidépresseurs. Bon nombre de patients ont aussi signalé avoir utilisé le cannabis par le passé pour gérer les symptômes. Les lacunes de la méthodologie de l'étude comprenaient l'absence d'un groupe témoin et un petit nombre de patients.

Une étude récente évaluant l'efficacité du nabilone à recrutement enrichi, à sevrage randomisé, en groupes parallèles, à doses variables, à double insu et contrôlée avec placebo comme traitement adjuvant contre la douleur neuropathique périphérique diabétique a rapporté une diminution statistiquement significative de la douleur, par rapport au placebo, 85 % des sujets du groupe du nabilone déclarant une diminution de la douleur de ≥ 30 % du début à la fin de l'étude et 31 % des sujets du groupe du nabilone déclarant une diminution de la douleur de ≥ 50 % du début à la fin de l'étude (364). Les sujets prenant le nabilone ont aussi rapporté des améliorations significatives de l'anxiété, du sommeil, de la qualité de vie et de l'état des patients en général (364). Les doses du nabilone allaient de 1 à 4 mg/jour (364). La plupart des patients prenaient en même temps divers autres médicaments contre la douleur, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les opioïdes, et les antidépresseurs et les anxiolytiques. Les événements indésirables associés à l'intervention au nabilone comprenaient les étourdissements, l'assèchement de la bouche, la somnolence, les troubles de la mémoire, la léthargie, l'euphorie, les céphalées, l'augmentation de l'appétit, quoique le gain de poids n'ait pas été observé (364).

Dronabinol

Un essai par permutation et randomisé, mené à double insu et contrôlée avec placebo auprès des patients souffrant de la douleur neuropathique centrale consécutive à la sclérose en plaques a rapporté une baisse de la douleur centrale avec des doses quotidiennes maximales de 10 mg du dronabinol (361). Le dosage a commencé avec 2,5 mg du dronabinol/jour, procédant par une augmentation progressive de la dose tous les deux jours; la durée totale de l'essai était de trois semaines (marge de 18 à 21 jours). Les médicaments contre la douleur autres que le paracétamol n'étaient pas autorisés lors de l'essai. Le nombre de patients nécessaire pour traiter contre une réduction de 50 % de la douleur étant de 3,5 (l'intervalle de confiance à 95 % = 1,9, 24,8). Cinquante-quatre pour cent de patients ont eu une réduction de la douleur de l'ordre de ≥ 33 % pendant

le traitement au dronabinol comparativement à 21 % de patients ayant reçu le placebo. Le degré de réduction de la douleur dans cette étude a été comparable à celle enregistrée avec d'autres médicaments couramment utilisés dans le traitement des conditions de douleur neuropathique (361). Aucune différence significative n'a été rapportée entre le groupe de traitement et le groupe placebo quant à la sensibilité thermique, la détection tactile, la détection de la douleur, la sensibilité vibratoire, la sommation temporelle ou l'allodynie mécanique ou l'allodynie au froid (361). Toutefois, il y a eu une augmentation statistiquement significative du seuil de la douleur à la pression chez des sujets traités au dronabinol. Les effets indésirables auto déclarés ont été courants, surtout lors de la première semaine du traitement actif. Ces derniers comprenaient les étourdissements, les vertiges, la somnolence, les céphalées, la myalgie, la faiblesse musculaire, l'assèchement de la bouche, les palpitations, et l'euphorie (361).

Un essai de phase I randomisé, mené à dose unique, par permutation et à double insu et contrôlé avec placebo auprès de 30 patients prenant des opioïdes à action courte ou prolongée (68 mg des équivalents de la morphine/jour par voie orale; marge de 7,5 à 228 mg) contre la douleur chronique non liée au cancer réfractaire (d'étiologie diverse), a rapporté que des doses de 10 mg et 20 mg du dronabinol ont été associées à un soulagement significatif de la douleur comparativement au placebo, quoique aucune différence n'ait été observée dans le soulagement de la douleur dans les deux traitements actifs (502). L'intensité de la douleur et la douleur évoquée ont été réduites de façon significative chez des sujets ayant reçu les traitements actifs comparativement au placebo. Le soulagement significatif de la douleur par rapport à l'état initial a été aussi rapporté dans une étude ouverte de phase II, prolongation de l'essai initial de phase I mentionné ci-haut. On a demandé aux patients de suivre une posologie progressive, commençant par une dose de 5 mg par jour et d'augmenter les doses jusqu'à une hauteur de 20 mg trois fois par jour. Des effets secondaires importants ont été constatés chez la majorité des patients de l'essai à dose unique, lesquels étaient conformes à des effets secondaires relevés dans d'autres essais cliniques et se sont manifestés plus fréquemment chez les sujets recevant les plus fortes doses du médicament de l'étude (502). Les auteurs ont rapporté que comparativement à l'essai à dose unique de phase I, la fréquence des effets secondaires auto déclarés de l'étude ouverte de phase II a diminué avec l'usage continu du dronabinol. Les lacunes dans la méthodologie de l'étude comprenaient le nombre réduit des sujets de l'étude, le nombre important de sujets s'étant déjà exposés au cannabis, l'absence de groupes de comparaison appropriés, et l'absence d'un placebo actif. D'autres lacunes propres à l'essai ouvert de phase II comprenaient l'absence d'un groupe témoin ou d'un volet croisé (502).

Le nabiximols

Un certain nombre d'études randomisées menées par permutation, en groupes parallèles et à double insu et contrôlées avec placebo ont démontré des réductions importantes de la douleur neuropathique centrale et périphérique d'étiologies diverses (p. ex. l'avulsion du plexus brachial liée à la sclérose en plaques suite à un traitement au nabiximols (Sativex^{MD}) (292,503,504). Dans toutes les trois études, les patients prenaient en même temps d'autres médicaments pour gérer leur douleur (p.ex. des antiépileptiques, des antidépresseurs tricycliques, des opioïdes, des médicaments anti-inflammatoire non stéroïdien, des inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine, des benzodiazépines, des myorelaxants). Le NSNT pour une réduction de la douleur de l'ordre de 30 % (jugé cliniquement significatif) variait entre 8 et 9, alors que le NSNT pour une réduction de l'ordre de 50 % de la douleur neuropathique centrale était de 3,7, et de 8,5 pour la douleur périphérique. Dans deux des trois études, la majorité des patients avaient déjà fait l'expérience du cannabis à des fins médicales ou à des fins récréatives (503,504). De plus, la majorité des sujets faisant partie du groupe de traitement actif ont ressenti des effets indésirables mineurs ou modérés par rapport au groupe placebo, à savoir les nausées, les vomissements, la constipation, les étourdissements, l'intoxication, la fatigue, l'assèchement de la bouche, entre autres.

D'après la déclaration et lignes directrices consensuelles en matière de traitement pharmacologique de la douleur neuropathique chronique de la Société canadienne pour le traitement de la douleur publiées en 2007, la Société avait considéré des thérapies à base des cannabinoïdes (p.ex. le dronabinol et le nabiximols) comme étant des traitements de quatrième ligne contre la douleur neuropathique, et surtout comme étant des analgésiques adjuvants pour le traitement de la douleur réfractaire aux médicaments standards (505) (mais voir aussi la section 4.7.3 et la référence (506) pour des lignes directrices cliniques mises à jour sur l'usage des cannabinoïdes pour le traitement des symptômes associés à la fibromyalgie). Santé Canada a approuvé le Sativex^{MD} (avec conditions) comme traitement auxiliaire pour le soulagement symptomatique de la douleur neuropathique chez les patients souffrant de sclérose en plaques (290).

Un examen systématique réalisé au Canada des essais cliniques randomisés des cannabinoïdes (le cannabis, le nabilone, le dronabinol et le nabiximols) pour le traitement de la douleur chronique non liée au cancer (douleur neuropathique, douleur chronique mixte, la polyarthrite rhumatoïde, la fibromyalgie) a conclu que les cannabinoïdes sont modestement efficaces dans le traitement de la douleur neuropathique avec efficacité préliminaire dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (voir la section 4.7.2) et de la fibromyalgie (voir la section 4.7.3) (173). Des lacunes majeures relevées dans la revue comprennent la durée courte des essais, la petite taille d'échantillons et l'ampleur des effets modeste nécessitant des essais à plus grande échelle et de plus longue durée afin de bien asseoir l'efficacité et l'innocuité ainsi que le potentiel de l'abus.

4.6.2.3 Douleur causée par un cancer

Études cliniques avec le dronabinol

Deux études menées à double insu par permutation et randomisées, contrôlée avec placebo suggèrent que le Δ^9 -THC (dronabinol) par voie orale présente un effet analgésique chez les patients souffrant de douleur continue d'intensité modérée à grave causée par un cancer avancé. La première est une étude d'établissement de la posologie de 5, 10, 15 et 20 mg de Δ^9 -THC, administrées en des jours successifs à 10 patients atteints d'un cancer (507). Un soulagement notable de la douleur a été constaté avec les doses de 15 et 20 mg, mais à ces niveaux de fortes doses, les patients se trouvaient sous forte sédation et l'obnubilation était commune. Une deuxième étude contrôlée avec placebo a comparé les doses de 10 et 20 mg de Δ^9 -THC par voie orale à 60 et 120 mg de codéine chez 36 patients ayant une douleur causée par un cancer (508). Bien que les plus faibles et les plus fortes doses de THC avaient un effet analgésique équivalent aux plus faibles et plus fortes doses de codéine respectivement, on a obtenu des différences statistiquement significatives en analgésie qu'entre le placebo et 20 mg de Δ^9 -THC et entre le placebo et 120 mg de codéine. La dose de 10 mg de Δ^9 -THC était bien tolérée et, malgré son effet sédatif, elle avait un potentiel analgésique léger. La dose de 20 mg de THC a provoqué la somnolence, des étourdissements, l'ataxie et une vision trouble. Une anxiété extrême a aussi été observée à la dose de 20 mg chez bon nombre de patients.

Études cliniques avec le nabiximols

Un essai plus récent, mené par permutation, randomisé, à double insu, en groupes parallèles et contrôlé avec placebo auprès de patients souffrant d'une douleur réfractaire liée à un cancer (mixte, osseuse, neuropathique, viscérale, somatique et incidente) a suggéré qu'une dose administrée par voie orale d'extrait de THC et de CBD (nabiximols) contenant 2,7 mg de Δ^9 -THC et 2,5 mg de CBD par dose est un traitement auxiliaire efficace pour le traitement de la douleur liée au cancer que les opioïdes forts n'ont pas pu pleinement soulager (112). Les équivalents par jour de la dose médiane au départ de la morphine variaient de 80 à 120 mg. Quarante-trois pour cent de patients (n = 60) prenant l'extrait ont connu une amélioration $\geq 30\%$ dans leurs scores d'évaluation de la douleur, ce qui représente le double du nombre de patients ayant atteint ce résultat au sein des groupes du THC (n = 58) et du placebo (n = 59). On a rapporté que les deux médicaments : le nabiximols et le THC ont été bien tolérés chez cette population de patients et que les événements indésirables étaient semblables à ceux d'autres essais cliniques du nabiximols (p.ex. la somnolence, les étourdissements, et les nausées). Cette étude a été suivie par une étude de prolongation ouverte qui a évalué l'innocuité et la tolérabilité à long terme du nabiximols (de même que le vaporisateur oromucosal du THC) comme traitement auxiliaire contre la douleur chez des patients souffrant de la douleur liée à un cancer en phase terminale réfractaire aux analgésiques opioïdes puissants (509). Les patients qui avaient pris part à l'étude et s'étaient pleinement conformés à ses exigences, et chez qui aucun événement indésirable ne s'était manifesté lors de l'étude parente initiale (112) et chez qui l'on s'attendait à ce qu'ils reçoivent des bienfaits cliniques du nabiximols (avec tolérabilité acceptable) étaient inscrits dans l'étude de prolongation. Le type de douleur le plus fréquemment signalé (50 %) a été la douleur mixte (nociceptive et neuropathique) suivie de la douleur neuropathique (37 %) et la douleur osseuse (28 %) (509). La durée médiane du traitement au nabiximols (n = 39 patients) était de 25 jours (marge de 2 à 579 jours), tandis que la durée moyenne du traitement au vaporisateur oromucosal du THC (n = 4 patients) était de 151.5 jours (marge de 4 à 657 jours). Le nombre moyen de vaporisations par jour du nabiximols pendant les sept derniers jours du dosage était de $5,4 \pm 3,28$ contre $14,5 \pm 16,84$ vaporisations/jour pour le THC seulement. Aucune augmentation de dose n'a été relevée chez les patients prenant le nabiximols au-delà de six mois et jusqu'à un an après l'initiation du traitement (509). Quoique l'étude ait été ouverte et non comparative sans vérification d'hypothèse formelle et essentiellement utilisée à des fins de statistiques descriptives, une diminution par rapport à la valeur de départ selon dans le Brief Pain Inventory Short Form (formulaire court d'inventaire de la douleur mesurée) a été constatée en ce qui concerne « la gravité de la douleur » et « la douleur la plus

intense » au cours des cinq semaines de traitement (509). Toutefois, les auteurs ont relevé que les chercheurs cliniques ont jugé que la gestion de la douleur de leurs patients était sous-optimale. Un changement négatif par rapport à la valeur de départ (c.-à-d. indication d'une aggravation) a été rapporté dans le score de fonctionnement physique de l'EORTC QLQ-C30 (outil d'évaluation de la qualité de vie des patients atteints de cancer) bien qu'il y ait eu quelques améliorations des scores relatifs au sommeil et à la douleur entre les valeurs de départ et la 5^e semaine de traitement (509). Huit pour cent des patients sous le nabiximols ont développé de graves événements indésirables liés au nabiximols. Les événements indésirables les plus fréquemment signalés relatifs au nabiximols ont été les nausées ou les vomissements, l'assèchement de la bouche, les étourdissements, la somnolence et la confusion (509).

Contrairement aux études susmentionnées à l'aide du nabiximols, un essai clinique randomisé, mené par permutation et à double insu, en groupes parallèles et contrôlé avec placebo auprès de patients atteints de cancer et traités aux opioïdes qui souffrent d'une douleur chronique réfractaire liée à un cancer (mixte, osseuse, neuropathique, somatique, viscérale) n'a rapporté aucune différence statistiquement importante à la fin de l'essai entre le placebo et le groupe de traitement au nabiximols quant au paramètre primaire de soulagement de 30 % par rapport à la douleur en début de traitement (349). Toutefois, en faisant une analyse des taux de réponse continue comme paramètre d'évaluation secondaire (c.-à-d. en comparant la proportion de répondants au traitement avec le médicament actif et le placebo dans l'ensemble des réponses de 0 à 100 %), l'étude a pu rapporter un effet du traitement statistiquement significatif en faveur du nabiximols. Les patients prenaient l'équivalent des doses médianes d'opioïdes variant entre 120 et 180 mg/jour. Les événements indésirables étaient liés aux doses, et seul le groupe de la plus forte dose se comparait défavorablement au placebo. Les auteurs ont relevé que l'essai était une étude d'établissement de la posologie et que des études de confirmation étaient indispensables. La méthodologie de l'étude n'a pas permis l'évaluation d'un indice thérapeutique.

Au Canada, le nabiximols (Sativex^{MD}) est approuvé (avec conditions) comme analgésique auxiliaire chez les adultes atteints d'un cancer avancé qui souffrent de douleur modérée à grave prenant la plus forte dose tolérée lors d'une thérapie à fortes doses d'opioïdes contre la douleur persistante (290). Les recommandations de dosage actuelles pour le nabiximols suggèrent une dose quotidienne maximale de 12 vaporisations (32,4 mg de THC et 30 mg de CBD) au cours d'une période de 24 h (107,112,290), quoiqu'un plus grand nombre de vaporisations/jour ait été utilisé ou documenté dans des études cliniques (290,349). Il convient de noter que les augmentations du nombre des vaporisations/jour s'accompagnaient des incidences accrues d'effets indésirables.

Bien qu'il n'existe pas d'essais cliniques portant sur la marijuana fumée contre la douleur liée au cancer, le Règlement sur l'accès à la marijuana à des fins médicales (RAMFM) actuel permet l'usage de la marijuana séchée chez des patients souffrant de douleur grave et n'ayant pas trouvé de bénéfices ou qui ne seraient pas considérés comme pouvant bénéficier des traitements conventionnels (384).

Effet « d'épargne en opiacés » et la synergie cannabinoïdes-opioïdes

L'effet « d'épargne en opiacés » renvoie à la capacité des médicaments non opiacés de servir comme analgésique auxiliaire à l'aide de faibles doses de l'opioïde, diminuant ainsi les effets secondaires associés à ces derniers. Bien qu'il existe quelques données précliniques étayant de tels effets pour les cannabinoïdes, il s'agit ici d'un fait moins attesté et publié dans des études cliniques. Les informations suivantes résument les résultats des études précliniques et cliniques s'étant penchées sur les interactions cannabinoïde-opioïde ainsi que de potentiels « effets d'épargne des opioïdes » des cannabinoïdes.

Données précliniques

Il existe une quantité raisonnable de données probantes pour laisser croire qu'il y a une interaction fonctionnelle entre les systèmes de récepteurs cannabinoïdes et opioïdes, quoique des recherches supplémentaires s'imposent pour pouvoir comprendre avec précision comment les deux systèmes communiquent entre eux. Les données étayant une interaction putative entre les systèmes cannabinoïdes et opioïdes reposent sur un certain nombre d'observations. D'abord, il a été démontré que les cannabinoïdes les opioïdes produisent des effets biologiques semblables tels que l'hypothermie, la sédation, l'hypotension, l'inhibition de la motilité gastro-intestinale, l'inhibition de l'activité locomotrice et l'action anti-nociceptive (510,511,512). De plus, des études neuroanatomiques chez les animaux ont démontré un chevauchement de la distribution tissulaire des récepteurs cannabinoïdes et opioïdes, les deux types de récepteurs se trouvant dans les tissus du système nerveux liés au traitement des stimuli douloureux, à savoir la substance grise

périaqueducule, les noyaux du raphé et les noyaux thalamiques centraux (510,511,512). Il y a aussi des données qui font valoir que les récepteurs CB₁ et les récepteurs mu opioïdes peuvent se colocaliser dans certaines des mêmes sous-populations neuronales telles que celles localisées dans les portions superficielles de la corne dorsale de la moelle épinière (510). Cette colocalisation pourrait jouer un grand rôle dans la modulation des afférences nociceptives périphériques au niveau spinal (510). Les deux récepteurs partagent aussi des molécules et voies de transduction de signal dont l'activation entraîne généralement l'inhibition de la libération des neurotransmetteurs (510,512). Le rôle que jouent ces systèmes de récepteurs dans l'inhibition de la libération des neurotransmetteurs est davantage appuyé par leur emplacement sur les membranes présynaptiques (510). Des données issues de certaines études précliniques portent aussi à croire qu'une administration aiguë d'agonistes de récepteurs cannabinoïdes peut engendrer une sécrétion des peptidiques opioïdes endogènes, et qu'une administration chronique du THC accroît l'expression génique des précurseurs des opioïdes endogènes (p. ex. préproenképhaline, prodynorphine et proopiomélanocortine) dans diverses structures médullaires et sus-épineuses qui participent à la perception de la douleur (510). Quelques études ont même démontré l'existence des hétéromères de récepteurs cannabinoïdes-opioïdes, quoique l'importance biologique de telle hétéromérisation de récepteur ne soit pas encore entièrement élucidée (513,514). Prises ensemble, ces conclusions suggèrent l'existence de chevauchement entre les systèmes de récepteurs cannabinoïdes et opioïdes. De plus, des études précliniques ayant eu recours à la combinaison de différents opioïdes (la morphine, la codéine) et des cannabinoïdes (THC) en des doses aiguës ou inférieures au seuil d'efficacité ont révélé des effets additifs et synergiques (515,516,517,518,519,520).

Données cliniques

À ce jour, un nombre restreint d'essais cliniques ont été effectués avec des résultats contrastés. Une étude randomisée, menée par permutation, à double insu et contrôlée avec placebo auprès des volontaires humains en santé à qui l'on a donné de faibles doses du THC, de la morphine ou une combinaison des deux médicaments n'a pas relevé de différences entre les évaluations des réactions *sensorielles* des sujets à un stimulus thermique douloureux (521). Toutefois, l'étude a rapporté que la combinaison de la morphine et du THC a été associée à une diminution de la réaction *affective* des sujets au stimulus thermique douloureux (521). Les auteurs ont suggéré que la morphine et le THC pourraient se combiner pour produire une réaction analgésique synergique à l'aspect *affectif* d'un stimulus douloureux évoqué de façon expérimentale. Une étude clinique (502) a rapporté que les patients souffrant de douleur chronique non liée au cancer et ne répondant pas aux opioïdes, ont connu une analgésie accrue, une diminution de l'intensité de la douleur et une diminution de la douleur évoquée lorsqu'on leur a donné 10 ou 20 mg du dronabinol (pour plus de détails, voir la section 4.6.2.2, sous « Médicaments sur ordonnance à base de cannabinoïdes administrés par voie orale ». Plus récemment, il a été rapporté que les patients souffrant de douleur chronique d'étiologies diverses, n'ayant pas connu de soulagement avec des doses stables d'opioïdes (morphine ou oxycodone à libération prolongée) ont connu des améliorations de soulagement de la douleur statistiquement significatives (-27 %, intervalle de confiance = 9, 46), suite à l'inhalation du cannabis vaporisé (0,9 g, 3,56 % de THC), trois fois par jour pendant cinq jours (187) (pour plus de détails, consulter la section 4.6.2.2, sous « Études cliniques avec le cannabis fumé ou vaporisé »). Ces conclusions portent à croire que l'addition des cannabinoïdes (dans le cas d'espèce, le cannabis vaporisé inhalé) à la thérapie d'opioïdes existante contre la douleur pourrait servir à améliorer l'analgésie associée à l'opioïde (187).

Par contre, une autre étude n'a pas relevé de baisse significative dans les quantités de médicaments opiacés de base ou de celles pour soulager les percées de douleur consommés par la majorité des patients souffrant de la douleur liée au cancer réfractaire, et prenant le nabiximols ou le THC (112). Dans le même ordre d'idée, aucun changement statistiquement significatif n'a été constaté dans les quantités de doses des médicaments opiacés de base ou de celles pour soulager les percées de douleur prises par des patients souffrant de la douleur liée au cancer réfractaire, à qui l'on a administré le nabiximols (349). Toutefois, la méthodologie de cette dernière n'a pas permis une évaluation en bonne et due forme d'un « effet d'épargne de l'opioïde » du nabiximols.

En résumé, bien que « la synergie cannabinoïdes-opioïdes » a été suggéré comme un moyen d'accroître de façon significative les effets analgésiques des opioïdes, tout en évitant ou en minimisant la tolérance aux effets d'analgésiques opioïdes et le contournement ou l'atténuation des effets secondaires indésirables bien connus associés à l'usage des cannabinoïdes ou des opioïdes, les résultats cliniques sont mitigés, et des études plus approfondies s'imposent à ce sujet (510,512).

4.6.2.4 Céphalées et migraine

Bien que des données historiques et anecdotiques attribuent un rôle des cannabinoïdes dans le traitement des céphalées et de la migraine (522), aucune étude clinique contrôlée du cannabis ou des cannabinoïdes sur ordonnance pour le traitement des céphalées ou la migraine n'a jusqu'à ce jour été effectuée (523, 524).

En ce qui concerne la migraine, une déficience des endocannabinoïdes a été posée comme principe sous-jacent de la pathophysiologie de la migraine (525), toutefois les données à l'appui de cette hypothèse s'en trouvent limitées. Les études cliniques suggèrent que les concentrations de l'anandamide sont plus basses dans le liquide céphalo-rachidien des migraineux, alors que les niveaux de peptides liés au gène de la calcitonine et d'oxyde nitreux (habituellement inhibés par l'anandamide et impliqués dans le déclenchement de la migraine) sont plus élevés (526,527). En outre, l'activité des enzymes de dégradation de l'anandamide, FAAH, est considérablement diminuée chez les migraineux chroniques, comparativement au groupe contrôle (528).

Dans un exposé de cas, un patient souffrant d'hypertension intracrânienne bénigne et de céphalée chronique a indiqué un soulagement important de la douleur après avoir fumé du cannabis (529). Dans un autre exposé de cas, un patient se plaignant d'algie vasculaire de la face réfractaire aux multiples médicaments aigus et préventifs a aussi signalé une amélioration grâce au cannabis fumé ou à la prise du dronabinol (5 mg) (530). Toutefois, il faudrait interpréter ces études de cas à patient unique avec précaution. Un récent rapport a fait état de ce que l'usage du cannabis était plus fréquent au sein d'une population de patients français souffrant d'algie vasculaire de la face épisodique ou chronique et parmi les patients ayant fait recours au cannabis pour traiter leur céphalée, la majorité de ceux-ci ont signalé des effets variables, incertains, voire même négatifs de la fumée du cannabis sur l'algie vasculaire de la face (531). Il convient aussi de noter que l'usage du cannabis a été associé au syndrome de vasoconstriction cérébral réversible et à de violentes céphalées (532). De plus, la céphalée est un effet indésirable constaté qui est associé à l'usage de cannabis ou des médicaments sur ordonnance à base de cannabinoïdes (172,174,290,332,430,449), et la céphalée est aussi l'un des symptômes physiques les plus souvent signalés associés au sevrage du cannabis (533). Il est par conséquent possible que la consommation du cannabis soulage simplement les céphalées causées par le sevrage de cette drogue.

4.7 Arthritides et troubles musculosquelettiques

Les arthritides comprennent un large éventail de troubles différents (p.ex. l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, la goutte, et bien d'autres encore) ayant tous en commun le fait qu'ils ciblent et atteignent les articulations. Parmi tous ces troubles, l'arthrose est de loin le type d'arthrite le plus commun et constitue la cause principale de handicap chez des personnes âgées de plus de 65 ans dans des pays développés (534). La polyarthrite rhumatoïde est une maladie destructrice, auto-immune qui touche une faible proportion mais non négligeable de la population adulte (534). Cette section traite également des troubles musculosquelettiques comme la fibromyalgie et l'ostéoporose.

Bien que les études scientifiques aient démontré que les articulations, les os et les muscles contiennent tous un système endocannabinoïde fonctionnel (38,39,40), il existe relativement peu d'information scientifique et médicale sur l'usage du cannabis ou des cannabinoïdes pour traiter les arthritides ou les troubles musculosquelettiques. L'information disponible est résumée ci-dessous.

4.7.1 Arthrose

Études précliniques

Il existe peu d'information sur l'usage du cannabis ou des cannabinoïdes pour traiter l'arthrose. Une étude a rapporté des niveaux élevés de l'endocannabinoïdes anandamide et du 2-arachidonoylglycérol (c.-à-d. 2-AG) et des composés dits « d'entourage », le PEA et l'OEA, dans la moelle épinière de rats ayant l'arthrose de l'articulation du genou induite de façon expérimentale (535). Bien qu'aucun changement n'ait été constaté quant aux niveaux ou aux activités des enzymes cataboliques endocannabinoïdes, FAAH ou MAGL dans la moelle épinière des rats touchés, on a rapporté que les taux de protéines des enzymes majeurs responsables de la synthèse endocannabinoïde s'en trouvaient considérablement élevés (535). Une autre étude chez les rats a rapporté qu'une injection intra-articulaire de l'agoniste des récepteurs CB₁ arachidonyl-2-chloroéthylamide (ACEA) chez des animaux témoins a été associée à une réduction du taux d'allumage et la répression de l'activité nociceptive provenant des fibres nerveuses nociceptives innervant les articulations lorsqu'elles ont été soumises soumises à

une rotation normale ou nuisible (536). Des résultats semblables ont été obtenus chez des animaux souffrant de l'arthrose dans les articulations. L'effet antinocicepteur a été bloqué par une administration concomitante d'un antagoniste du récepteur CB₁ dans les articulations atteintes d'arthrose mais pas dans les articulations témoin (536). En fin, l'administration locale de l'URB597 (un inhibiteur de la FAAH) par injection intra-artérielle proximale sur une articulation atteinte par l'arthrose a été associée à une diminution de la mécano-sensibilité des fibres afférentes des articulations chez deux différents modèles de rongeurs de l'arthrose (537). Les expériences comportementales menées chez ces animaux ont porté à croire que le traitement avec l'inhibiteur a aussi diminué la douleur articulaire mesurée en fonction de la baisse de l'incapacité des membres postérieurs (537).

Études cliniques

À ce jour, il n'existe aucune étude sur l'usage du cannabis ou des cannabinoïdes pour traiter l'arthrose. Néanmoins, le Règlement sur l'accès à la marijuana à des fins médicales (RAMFM) actuel permet l'usage de la marijuana séchée chez des patients éprouvant des douleurs graves associées à l'arthrite sévère n'ayant pas trouvé de bénéfices ou qui ne seraient pas considérés comme pouvant bénéficier des traitements conventionnels (384).

4.7.2 Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une arthrite systémique, auto-immune et inflammatoire marquée par une synovite progressive entraînant une destruction des articulations, un handicap fonctionnel, une douleur considérable et des complications systémiques (p.ex. des troubles cardiovasculaires, pulmonaires, psychologiques et squelettiques tels que l'ostéoporose) (538,539).

Études précliniques

Une étude préclinique de la polyarthrite rhumatoïde menée sur un modèle de rat a rapporté que le traitement avec le THC ou l'anandamide a été associé à une action anti-nociceptive importante dans le test de pression à la patte (258). Une autre étude sur le même modèle animal a démontré une interaction anti-nociceptive synergique entre le THC et la morphine chez des rats arthritiques et non arthritiques dans le test de pression à la patte (257).

Études cliniques

Chez les humains, une étude a relevé que les niveaux de l'anandamide (AEA) et de 2-arachidonoylglycerol (2-AG) dans le liquide synovial des patients atteints d'arthrose et de polyarthrite rhumatoïde étaient plus élevés comparativement à ceux des contrôles normaux non-enflammés, bien que l'importance de ces constatations ne soit pas claire (40).

Une étude préalable évaluant l'efficacité du nabiximols (Sativex^{MD}) contre la douleur causée par la polyarthrite rhumatoïde (223) a indiqué un effet analgésique modeste mais statistiquement significatif en mouvement et au repos, ainsi qu'une amélioration de la qualité du sommeil (259). L'administration de Sativex^{MD} a été bien tolérée et aucune toxicité importante n'a été observée. La dose quotidienne moyenne au cours de la dernière semaine du traitement était de 5,4 activations de la pompe (l'équivalent de 14,6 mg de THC et de 13,5 mg de CBD par jour, et la durée du traitement était de trois semaines) (259). Les différences observées étaient minces et variables parmi les participants.

Une revue effectuée récemment par le Centre de collaboration Cochrane a conclu que les données à l'appui de l'usage du cannabis oromucosal (p. ex. le nabiximols) pour le traitement de la douleur consécutive à la polyarthrite rhumatoïde sont faibles et vu le profil des effets secondaires considérables associés à l'usage des cannabinoïdes, le danger éventuel semble l'emporter sur tout bienfait procuré (538).

Néanmoins, le Règlement sur l'accès à la marijuana à des fins médicales (RAMFM) actuel permet l'usage de la marijuana séchée chez des patients éprouvant des douleurs graves associées à l'arthrite sévère n'ayant pas trouvé de bénéfices ou qui ne seraient pas considérés comme pouvant bénéficier des traitements conventionnels (384).

4.7.3 Fibromyalgie

La fibromyalgie est un trouble caractérisé par la douleur généralisée (l'allodynie et l'hypéralgie) et une pléthore d'autres symptômes dont le trouble du sommeil, la fatigue, des perturbations émotionnelles et cognitives (540). Bien que la physiopathologie sous-jacente de la fibromyalgie ne soit pas claire, des perturbations du recrutement ou du fonctionnement des voies périphérique et centrale du traitement de la sensation de la douleur et des niveaux de plusieurs neurotransmetteurs importants (sérotonine, noradrénaline, dopamine, opioïdes, glutamate et

substance P) ont été relevés chez des patients souffrant de fibromyalgie (541,542,543,544). Des symptômes comorbides de la dépression ont aussi été associés à un déficit prononcé d'inhibition de la douleur de même qu'à une augmentation de la douleur chez les patients fibromyalgiques (545).

Études cliniques avec le cannabis fumé ou ingéré par voie orale

Il n'existe pas d'essais cliniques du cannabis fumé ou ingéré pour le traitement de la fibromyalgie. Toutefois, une enquête transversale menée auprès des patients souffrant de la fibromyalgie a relevé que les patients signalaient avoir consommé le cannabis (en le fumant ou en le mangeant ou les deux) pour soulager la douleur, les troubles de sommeil, les raideurs, les troubles de l'humeur, l'anxiété, les céphalées, la fatigue, la fatigue matinale, et les troubles digestifs consécutifs à la fibromyalgie (158). Les sujets (pour la plupart des femmes d'âge moyen qui n'ont pas répondu au traitement actuel) ont signalé avoir connu des baisses statistiquement importantes de la douleur et des raideurs et une amélioration statistiquement importante de la relaxation, de la somnolence, et du bien-être 2 h après s'être administré le cannabis (158). Les effets secondaires comprenaient la somnolence, l'assèchement de la bouche, les étourdissements, le « high », la tachycardie, l'irritation de la conjonctive, et l'hypotension (158). L'étude a connu un certain nombre de lacunes notamment la méthodologie de celle-ci, la petite taille d'échantillon, la variabilité dans la fréquence et la durée de la consommation du cannabis et une population de sujets biaisée.

Études cliniques avec le cannabis et les médicaments sur ordonnance à base de cannabinoïdes

Il existe peu d'études cliniques contrôlées s'étant penchées sur le rôle des cannabinoïdes dans le traitement de la fibromyalgie. Les données probantes disponibles sont résumées ci-dessous.

Dronabinol

Une étude pilote contrôlée sans placebo examinant les effets sur le dronabinol en monothérapie (2,5 à 15 mg de Δ^9 -THC/jour; avec des augmentations hebdomadaires de 2,5 mg de Δ^9 -THC, jusqu'à un maximum de 15 mg de THC/jour) sur la douleur induite de façon expérimentale, la poussée réflexe d'axone et le soulagement de la douleur chez des patients fibromyalgiques a rapporté qu'une sous population de ces patients ont connu un soulagement considérable de la douleur (diminution de la perception de la douleur) avec 10 et 15 mg/jour de Δ^9 -THC mais aucun changement n'a été observé en ce qui concerne la poussée réflexe d'axone (260). L'allodynie évoquée par le toucher et l'hyperalgésie induite par piqûre n'ont pas été affectées de façon significative par le Δ^9 -THC. Des sujets ayant terminé un cycle de traitement de trois mois (15 mg/jour de Δ^9 -THC) ont signalé une réduction de la douleur > 50 % (260). L'étude a néanmoins connu une faible puissance en raison du taux d'abandon élevé par les patients à cause des effets secondaires intolérables du traitement. Une étude multicentrique rétrospective auprès de patients souffrants de fibromyalgie à qui l'on avait prescrit une dose quotidienne moyenne de 7,5 mg de Δ^9 -THC sous une période de traitement de sept mois en moyenne, a rapporté une baisse significative du score de la douleur et de la dépression, et une réduction significative de la prise concomitante des médicaments antidouleurs tels que les opioïdes, les antidépresseurs, les anticonvulsifs et les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens suite au traitement avec le Δ^9 -THC (261). Il est important de noter que l'étude a connu un nombre considérable de lacunes (méthode de collecte de données, critères de sélection hétérogènes de patients, et un taux élevé d'abandon par les sujets) et ainsi donc, les résultats devraient être interprétés avec précaution.

Nabilone

Un essai randomisé du nabilone (1 mg b.i.d.) mené à double insu et contrôlé avec placebo pour le traitement de la fibromyalgie a relevé des améliorations statistiquement importantes aussi bien dans une mesure subjective de soulagement de la douleur et de l'anxiété que dans les scores du questionnaire d'impact de la fibromyalgie, après quatre semaines de traitement (353). Toutefois, aucun changement significatif n'a été constaté quant au nombre des points de fibromyalgie ou du seuil de la douleur des points de la fibromyalgie (remarque : le recours aux « points de fibromyalgie » comme critère de diagnostic de la fibromyalgie ne constitue plus une exigence absolue) (546). Les patients prenaient en même temps des antidouleurs tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les opioïdes, et les antidépresseurs et les myorelaxants. Le nabilone n'a pas eu de bienfait durable chez les sujets à l'arrêt du traitement. Une étude randomisée de deux semaines menée par permutation, à double insu et contre témoin actif auprès de 29 patients souffrant de fibromyalgie a rapporté que le nabilone (0,5 à 1,0 mg avant le coucher) a amélioré le sommeil chez cette population de patients (354).

Les Lignes directrices canadiennes pour le diagnostic et la prise en charge du syndrome de fibromyalgie récemment publiées (approuvées par la Société canadienne pour le traitement de la douleur et la Société canadienne de rhumatologie) indiquent qu'en ce qui a trait au traitement éventuel, l'essai du cannabinoïde

pharmacologique sur ordonnance pourrait être envisagé chez un fibromyalgique, en particulier dans le réglage du trouble de sommeil important (cette recommandation s'est fondée sur la preuve de Niveau 3, Grade C) (506). Pour des renseignements supplémentaires relatifs à l'usage du cannabis et des cannabinoïdes pour soulager les troubles ou les perturbations du sommeil, veuillez consulter la section 4.8.5.2.

4.7.4 Ostéoporose

L'ostéoporose est une maladie marquée par une diminution de la densité minérale osseuse et un risque accru de fractures de fragilité (547). Elle se manifeste lorsque le cycle de remodelage osseux est perturbé, entraînant une diminution nette du dépôt osseux et une augmentation nette de la résorption osseuse (548). Bien que des données de plus en plus importantes attribuent un rôle du système endocannabinoïde dans l'homéostasie osseuse, le rôle des cannabinoïdes dans le traitement de l'ostéoporose n'a été examiné qu'au plan préclinique et l'information reste imprécise en raison des résultats complexes et contradictoires entre les diverses études précliniques.

Études précliniques

Les récepteurs cannabinoïdes CB₁ et CB₂ ont été détectés dans les ostéoblastes et les ostéoclastes des souris, quoique le CB₁ s'exprime à de très faibles niveaux par rapport au CB₂ (18,549,550). En fait, il semble que les récepteurs CB₁ s'expriment plus abondamment dans les terminaisons nerveuses sympathiques du muscle squelettique à proximité immédiate des ostéoblastes (551). Outre ces récepteurs, le 2-arachidonoylglycérol (2-AG) et l'anandamide ont été détectés dans l'os trabéculaire de la souris et dans des cultures d'ostéoblastes des souris et des cultures d'ostéoclastes humaines (550,552,553). Prises ensemble, ces conclusions suggèrent l'existence d'un système endocannabinoïde fonctionnel dans les os.

Le rôle du système endocannabinoïde dans la physiologie osseuse a fait l'objet d'une étude à l'aide de souris portant des suppressions génétiques des gènes des récepteurs CB₁ (*CNR1*) ou CB₂ (*CNR2*). Des phénotypes squelettiques des souris « knock-out » CB₁ semblent varier en fonction de la stratégie de ciblage du gène utilisée, de la souche de souris, du sexe, des points temporels auxquels les phénotypes ont fait l'objet d'étude ainsi que des différentes méthodologies expérimentales auxquelles l'on a fait recours pour mesurer la densité osseuse (18). Chez une souche de souris présentant une carence en CB₁, de jeunes souris femelles avaient des os trabéculaires normaux avec une légère expansion corticale, tandis que de jeunes souris mâles avaient une masse osseuse élevée (549,551). La perte de la fonction du récepteur CB₁ a été associée à la protection contre la perte osseuse induite par ovariectomie (549). De plus, l'antagonisme des récepteurs CB₁ et CB₂ a prévenu la perte osseuse induite par ovariectomie *in vivo* (549). Une étude ultérieure par le même groupe a rapporté que les souris « knock-out » CB₁ avaient un pic de la masse osseuse accru, mais elles ont par la suite développé l'ostéoporose liée à l'âge (547). L'augmentation du pic de la masse osseuse a été attribuée à une baisse de la formation et de l'activité des ostéoclastes avec préservation de l'activité des ostéoblastes. En revanche, la perte osseuse chez les souris mutantes semble avoir été due à une formation et une accumulation préférentielles des adipocytes aux dépens d'ostéoblastes dans l'espace de moelle osseuse ainsi qu'à une décroissance de la formation osseuse (547). Contrairement à ces études, une autre étude ayant eu recours à une stratégie différente de ciblage de gène et à une autre souche de souris a rapporté que tant les souris « knock-out » CB₁, mâles et femelles, ont connu de faibles densités osseuses, une augmentation du nombre des ostéoclastes et une baisse du taux de la formation osseuse (551). Les effets de l'ovariectomie chez cette lignée de souris n'ont pas fait l'objet d'étude, très probablement parce que la masse osseuse initiale était trop faible pour permettre de bien mesurer les différences entre les souris soumises à l'ovariectomie et à des contrôles.

Les phénotypes squelettiques des souris « knock-out » en récepteur CB₂ ont aussi fait l'objet d'étude. Ofek a rapporté que les souris déficientes en CB₂ ont présenté un faible phénotype de la densité osseuse ainsi qu'une perte d'os trabéculaire liée à l'âge (554). Ces déficits ont été liés à l'augmentation des nombres de précurseurs d'ostéoclastes et à la diminution des nombres de précurseurs d'ostéoblastes (554). De plus, l'on a rapporté qu'un agoniste des récepteurs CB₂ sélectif a augmenté la prolifération et l'activité des ostéoblastes et a diminué la formation *in vitro* des cellules semblables à celles des ostéoclastes et que l'administration de cet agoniste a atténué la perte osseuse induite par ovariectomie *in vivo* (554). Bien qu'une étude plus récente ait rapporté avoir constaté une perte osseuse liée à l'âge, elle n'a pas réussi à déceler des différences significatives des pics de la masse osseuse entre les souris de type sauvage et les souris « knock-out » (555). De plus et contrairement à l'étude menée par Ofek (554) une stimulation sélective du récepteur CB₂ a été associée à une augmentation de la différenciation et de la fonction ostéoblastiques plutôt qu'à une prolifération. Une autre étude n'a pas rapporté de différences des pics de la masse osseuse entre les souris « knock-out » en récepteur CB₂ et les souris de type sauvage dans des conditions normales (556). La perte osseuse liée à l'âge n'a pas été mesurée dans cette étude. L'ablation génique du récepteur CB₂ semblait protéger contre la perte osseuse induite par ovariectomie, un effet

imité par l'administration de l'antagoniste sélectif des récepteurs CB₂ (556). Inversement, les résultats des études in vitro portent à croire que l'antagoniste sélectif des récepteurs CB₂ a de façon significative accru la formation et la taille des ostéoclastes (556). Il serait peut-être utile de noter ici que des polymorphismes mononucléotidiques (SNP) et ses halotypes se trouvant dans la région codante du gène du récepteur CB₂ ont aussi été associés à l'ostéoporose chez les humains (557,558,559).

Une étude préclinique chez les rats évaluant l'incidence de la fumée du cannabis sur la guérison des os autour d'implants en titane a rapporté qu'une exposition chronique à la fumée du cannabis a réduit la guérison des os spongieux autour des implants en réduisant le remplissage des os et le contact entre l'os et l'implant dans le filetage de l'implant (263). Aucun effet de ce genre n'a été observé pour l'os cortical (263).

4.8 Autres maladies et symptômes

4.8.1 Troubles du mouvement

Les composantes individuelles du système endocannabinoïde sont particulièrement abondantes dans les zones du cerveau qui contrôlent le mouvement, comme les noyaux gris centraux (560). Les effets moteurs surviennent habituellement comme conséquence des changements de l'activité du système endocannabinoïde, et l'activation des récepteurs CB₁ entraînant habituellement l'inhibition du mouvement (560). De nombreuses études ont indiqué des changements des niveaux et de l'activité des récepteurs CB₁ dans les maladies motrices comme la maladie de Parkinson et de Huntington (561,562,563,564), et les résultats de ces études suggèrent un rôle du système endocannabinoïde dans leur physiopathologie et celle d'autres maladies neurologiques.

4.8.1.1 Dystonie

Données précliniques

Une étude préclinique menée chez un modèle de hamster de dystonie primaire généralisée a rapporté une diminution dose-dépendante de la gravité de la maladie avec l'administration de l'agoniste des récepteurs cannabinoïdes synthétiques CB₁ et CB₂, le WIN 55,212-2 (565). Toutefois, des doses anti-dystoniques de l'agoniste, ont été associées à de sévères effets secondaires notamment la dépression de l'activité locomotrice spontanée et la catalepsie. De plus, cet agoniste de récepteur CB a accru les effets anti-dystoniques du diazépam (565). Une étude de suivi effectuée par le même groupe a confirmé l'efficacité anti-dystonique du WIN 55,212-2 et a aussi démontré que le cannabidiol avait retardé la progression de la dystonie, mais seulement à une très forte dose (566). Une étude préclinique de la dystonie aiguë induite par les antipsychotiques et la dyskinésie tardive chez les singes ont démontré que la dyskinésie buccale mais pas la dystonie avait été réduite en fonction de la dose par l'agoniste de récepteur CB₁ synthétique, le CP 55,940 (567).

Données cliniques

Bien que des rapports anecdotiques suggèrent que le cannabis pourrait soulager les symptômes associés à la dystonie chez les humains (568), aucune étude clinique bien contrôlée du traitement de la dystonie par le cannabis n'a été publiée. Un essai à dose unique de 5 mg de Δ⁹-THC, contrôlé avec placebo et administré à un musicien atteint de dystonie focale (« dystonie du musicien ») a rapporté une amélioration du contrôle moteur à la main atteinte du sujet, avec la fatigue et les troubles de concentration cités comme étant les effets secondaires associés à l'usage de Δ⁹-THC (569). Les effets thérapeutiques ont persisté jusqu'à 2 heures après la prise avec un retour progressif à des valeurs initiales après 5 heures (569). Un essai pilote ouvert de six semaines auprès de cinq patients prenant 100 à 600 mg par jour du cannabidiol a rapporté des améliorations modestes liées aux doses chez tous les sujets de l'étude, mais aussi l'aggravation des tremblements et de l'hypokinésie chez deux patients ayant en parallèle la maladie de Parkinson (570). Les résultats d'une étude randomisée menée à double insu et contrôlée avec placebo auprès de 15 patients prenant une dose unique de 0,03 mg/kg du nabilone et ne prenant pas d'autres médicaments antidystoniques n'ont montré aucune réduction significative de la dystonie (571).

4.8.1.2 Maladie de Huntington

Données précliniques et expérimentales chez l'humain

Les résultats d'études effectuées chez les modèles animaux de la maladie Huntington (MH) ainsi que des études effectuées post-mortem sur des patients atteints de la MH suggèrent que les récepteurs CB₁ présentent dans le cerveau, surtout ceux qui se trouvent au niveau des noyaux gris centraux sont régulés à la baisse et désensibilisés ou les deux à la suite de l'expression de la protéine mutante huntingtine, et que cela se manifeste au tout début de la maladie, et avant l'apparition de symptômes cliniques patents (561,572,573,574,575,576,577,578,579,580,581). Une étude in vivo récente par tomographie à émission de positrons menée auprès des patients atteints de la MH corrobore ces conclusions, démontrant d'importantes baisses de la disponibilité du récepteur CB₁ partout dans la substance grise du cerveau, du cervelet et du tronc cérébral des patients atteints de la MH, même au stade précoce de la maladie (582). D'autres études précliniques et post mortem chez les patients atteints de la MH indiquent que la diminution des niveaux du récepteur CB₁ semble s'accompagner par une croissance des niveaux du récepteur CB₂ dans les cellules gliales, les astrocytes et dans les cellules gliales réactives (577,583). Ainsi donc, une quantité significative de données précliniques et d'autres données cliniques restreintes suggèrent que des changements dans le système endocannabinoïde sont étroitement liés à la physiopathologie de la MH (577,580,581,582).

Une étude préclinique chez un modèle de la souris de la MH n'a pas rapporté d'effets bénéfiques du Δ^9 -THC (10 mg/kg/jour) (584), tandis qu'une autre étude a rapporté que le Δ^9 -THC (2 mg/kg/jour) a été associé à une baisse de la pathologie et à une apparition retardée de symptômes semblables à ceux de la MH comparativement aux souris non traitées souffrant de la MH (579).

Données cliniques

En ce qui concerne les études cliniques, un essai randomisé mené par permutation et à double insu et contrôlé avec placebo auprès de 15 patients souffrant de la MH prenant 10 mg/kg/jour de cannabidiol par voie orale n'a pas rapporté d'améliorations des symptômes associés à la MH (585). Une étude pilote par permutation, randomisée, à double insu et contrôlée indique peu d'effets bénéfiques, sinon aucun, du nabilone par rapport au placebo chez les patients atteints de la MH (586). Toutefois, le nabilone a été bien toléré dans cette population de patients et n'a pas semblé exacerber la chorée ou la psychose associée à la MH, bien que certains effets indésirables tels que la somnolence et le manque de mémoire aient été observés. Les patients prenaient en même temps d'autres médicaments contre la MH. Les résultats d'études de cas à patient unique sont contrastés. Dans une étude, 1,5 mg de nabilone a augmenté les mouvements choréiques (587), alors que dans une autre, le médicament a amélioré l'humeur et a diminué la chorée chez un patient qui avait fumé du cannabis puis a poursuivi avec 1 mg de nabilone deux fois par jour (588).

4.8.1.3 Maladie de Parkinson

Les ligands endocannabinoïdes, leurs enzymes de synthèse et de dégradation et les récepteurs activés par les cannabinoïdes sont très abondants dans les noyaux gris centraux, les structures cérébrales les plus touchées par la maladie de Parkinson (MP) (560). L'on a rapporté que les patients ayant récemment reçu un diagnostic de la MP et ceux chez qui l'élimination du médicament de la MP était en cours, avaient plus que le double du niveau de l'anandamide dans leur liquide céphalo-rachidien comparativement aux témoins, et ces résultats correspondent à ceux constatés chez les modèles animaux de la MP où la perte des cellules dopaminergique s'accompagne d'une augmentation des niveaux d'anandamide (589). Chez les modèles animaux de la MP, les taux des récepteurs CB₁ semblent se réguler à la baisse au tout début des phases pré symptomatiques de la maladie, mais ils sont suivis d'une augmentation de la densité et la fonction du récepteur CB₁, de même qu'une élévation des niveaux d'endocannabinoïdes aux stades intermédiaires et avancés de la maladie (590, 591). Mises ensemble, ces études suggèrent un lien complexe entre la physiopathologie de la MP et des changements dans le système endocannabinoïde.

Les résultats issus des études animales suggèrent que les agonistes de récepteur cannabinoïde induisent l'hypokinésie et par conséquent, seraient peu souhaitables comme traitement de première ligne contre la MP (560,592). D'autre part, l'hypokinésie induite par les cannabinoïdes pourrait servir à atténuer la dyskinésie observée chez les patients atteints de la MP et suivant un traitement au levodopa à long terme (592). Les cannabinoïdes ayant des propriétés mixtes d'antagonistes du récepteur CB₁ et agonistes du récepteur CB₂ ainsi que des effets antioxydants (tel que le THCV) pourraient avoir du potentiel thérapeutique, mais il faudrait des recherches beaucoup plus approfondies afin de déterminer l'applicabilité chez les humains des effets bénéfiques du THCV constatés chez les modèles animaux de la MP (593).

Données cliniques

Les résultats des essais cliniques qui examinent le rôle des cannabinoïdes (le cannabis, le nabilone et l'extrait de cannabis normalisé par voie orale) dans le traitement contre la MP sont contrastés. Dans une étude avec cinq patients souffrant de la MP idiopathique, l'on n'a pas observé d'amélioration des tremblements après avoir fumé du cannabis (une cigarette de 1 g contenant 2,9 % de Δ^9 -THC, 29 mg de Δ^9 -THC total disponible), alors que tous les sujets ont bénéficié de l'administration de levodopa et d'apomorphine (594). Un petit essai clinique randomisé sur le cannabinoïde synthétique nabilone (0,03 mg/kg) chez sept patients atteints de la MP a conclu que le traitement a réduit la dyskinésie induite par le levodopa (595). En revanche, une étude randomisée menée à double insu par permutation d'une durée de quatre semaines a démontré que l'extrait de cannabis par voie orale (2,5 mg de Δ^9 -THC et 1,25 mg de cannabidiol par capsule, deux fois par jour; dose quotidienne maximale de 0,25 mg/kg de Δ^9 -THC) n'avait produit aucune action pro-parkinsonienne ou anti-parkinsonienne (596).

4.8.1.4 Syndrome de Gilles de la Tourette

Des rapports anecdotiques et de cas suggèrent une amélioration des symptômes associés au syndrome de Gilles de la Tourette (SGT) avec le cannabis fumé (597,598). Un essai par permutation randomisé, à double insu et contrôlé avec placebo d'une durée de deux jours, comportant une seule dose par voie orale de Δ^9 -THC (5, 7,5 ou 10 mg) chez 12 patients adultes atteints de SGT a indiqué une amélioration liée à la concentration plasmatique du contrôle des tics moteurs et vocaux ainsi que du comportement obsessionnel-compulsif, et sans effets secondaires graves, bien que de légers effets indésirables passagers (p.ex. céphalée, nausées, ataxie, fatigue et anxiété) ont été notés chez cinq patients (599). Contrairement aux consommateurs de cannabis sains, ni une dose de 5 mg ni de 10 mg de Δ^9 -THC n'a causé de déficience cognitive chez les patients atteints du syndrome de Gilles de la Tourette (599). Cette étude a été suivie d'un essai de suivi contrôlé avec placebo, à double insu et randomisé de six semaines par le même groupe de recherche. Les auteurs ont signalé une différence statistiquement significative dans la réduction des tics, comparativement au placebo chez certains patients et aucun effet nuisible sur la performance neuropsychologique pendant ou après le traitement consistant en des doses de 10 mg de Δ^9 -THC (600). Les principales lacunes de ces trois études cliniques sont leur mince échantillon et leur durée relativement courte.

Une revue de l'efficacité et de l'innocuité des cannabinoïdes dans le traitement des tics, du comportement obsessionnel-compulsif et de la sensation prémonitoire, effectuée récemment par le Centre de collaboration Cochrane chez les patients atteints du SGT a conclu qu'il n'existe pas suffisamment de données permettant d'appuyer l'usage de cannabinoïdes dans le traitement des tics et du comportement obsessionnel-compulsif chez les personnes atteintes du SGT (601).

4.8.2 Glaucome

Le glaucome est une maladie multifactorielle caractérisée par la dégénérescence progressive du nerf optique et la nécrose des cellules ganglionnaires de la rétine (CGR), menant par conséquent vers une cécité irréversible (602). Une pression intraoculaire (PIO) élevée participe à la physiopathologie du glaucome; toutefois, un apport sanguin inadéquat vers le nerf optique, des dommages oxydants et une apoptose des CGR sont autant de facteurs qui contribuent à la maladie (265,602,603,604). Un système endocannabinoïde existe dans bon nombre de tissus oculaires et des études post-mortem ont décelé une diminution des taux d'endocannabinoïdes dans ces tissus prélevés chez des patients atteints de glaucome (605).

Une administration oculaire (et systémique) de cannabinoïdes diminue généralement la PIO jusqu'à 30 % (voir (265) pour une liste des lectures de référence complète). La façon dont les cannabinoïdes réduisent la PIO demeure obscure, mais plusieurs mécanismes possibles ont été proposés, y compris la réduction de la tension capillaire, une diminution de la production de l'humeur aqueuse et une amélioration du débit uvéoscléral de l'humeur aqueuse et de sa circulation (606,607,608,609,610).

Une étude pilote bien contrôlée auprès de six patients atteints de l'hypertension oculaire ou de glaucome primaire à angle ouvert au stade précoce a indiqué que les doses sublinguales de 5 mg de Δ^9 -THC (administrées au moyen d'un spray oromucosal) réduisaient temporairement mais de façon significative la PIO, 2 h après administration (264). Une dose unique sublinguale de 20 mg de cannabidiol (CBD) contenant ~ 1 mg Δ^9 -THC n'avait aucun effet, alors qu'une seule dose sublinguale de 40 mg de cannabidiol (CBD) (contenant ~ 2 mg de Δ^9 -THC) a entraîné une hausse significative passagère de la PIO après administration (264). Une étude clinique

non randomisée, non masquée et non contrôlée a rapporté une certaine amélioration de la PIO après ingestion par voie orale du Δ^9 -THC (2,5 ou 5 mg q.i.d. pour un maximum de 20 mg/jour; durée du traitement : 3 à 36 semaines) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert au stade final résistant aux médicaments et aux interventions chirurgicales (611). Certains patients avaient tendance à développer une tolérance aux effets de la diminution de la pression intraoculaire du Δ^9 -THC et près de la moitié d'entre eux ont interrompu le traitement pour cause de toxicité associée au Δ^9 -THC (p. ex. les étourdissements l'assèchement de la bouche, la somnolence, la dépression, la confusion) (611). Mis à part le fait de diminuer la PIO, les cannabinoïdes, tels que le Δ^9 -THC et le CBD, peuvent aussi avoir des effets neuroprotecteurs pouvant être utiles dans la gestion du glaucome (265,612,613,614,615,616,617,618,619,620,621). Les résultats d'une enquête effectuée auprès de 1 516 patients atteints de glaucome dans des cliniques de glaucome tertiaires à Toronto et à Montréal ont laissé entendre qu'environ 13 % de ces patients avaient déclaré avoir eu recours aux médecines complémentaires et alternatives pour traiter le glaucome et de ces patients, 2,3 % ont déclaré avoir utilisé le cannabis pour traiter leur glaucome (622).

En conclusion, quoique l'on ait démontré que fumer ou ingérer du cannabis entraîne une réduction de la PIO (623,624,625), le traitement à base de cannabinoïdes semble limité en raison de l'action des cannabinoïdes de courte durée (de 3 à 4 heures) et des effets physiques et psychotropiques non désirés.

4.8.3 Asthme

Il existe des données historiques et anecdotiques sur le cannabis comme traitement de l'asthme (626). En ce qui concerne les données précliniques, il y a des données qui attribuent un rôle du système endocannabinoïde dans la régulation du tonus musculaire lisse bronchique (627) et des études chez l'animal employant des cannabinoïdes classiques ou synthétiques suggèrent un rôle prometteur des composantes à base de cannabinoïdes dans le traitement de l'asthme (628,629,630).

Des études cliniques antérieures ont démontré une diminution importante des résistances aériennes et une augmentation de la conductance aérienne spécifique chez les consommateurs réguliers et sains de cannabis, peu après en avoir fumé (631,632), et cet effet a été largement attribué aux propriétés bronchodilatatoires du Δ^9 -THC (633). Toutefois, pour les asthmatiques, les avantages de fumer du cannabis ont de fortes chances d'être minimes. Alors que fumer du cannabis semble diminuer les bronchospasmes, augmenter la bronchodilatation et améliorer de façon modeste les fonctions respiratoires chez certains asthmatiques à court terme (634,635,636), la fumée de cannabis contient des gaz et des particules nocifs qui irritent et endommagent l'appareil respiratoire (633); par conséquent, elle ne constitue pas une thérapie viable à long terme contre l'asthme. Néanmoins, d'autres véhicules du Δ^9 -THC, par aérosol ou par administration orale ont aussi été étudiés. Des doses de 100 et 200 μ g de Δ^9 -THC en aérosol ont augmenté de façon significative les fonctions ventilatoires chez les asthmatiques et étaient généralement bien tolérés (637,638). Dans une autre étude, de 5 à 20 mg de Δ^9 -THC en aérosol a rapidement augmenté la conductance aérienne de façon efficace chez les sujets sains, mais a causé soit une bronchodilatation ou une bronchoconstriction chez les asthmatiques (639). L'administration par voie orale de 10 mg de Δ^9 -THC ou de 2 mg de nabilone n'ont pas produit de bronchodilatation d'importance clinique chez les patients ayant une obstruction des voies respiratoires réversible (626,640,641).

4.8.4 Hypertension

Les récepteurs CB₁ sont exprimés sur divers tissus périphériques, y compris le cœur et le système vasculaire, et les agonistes cannabinoïdes et les endocannabinoïdes diminuent la tension artérielle et la contractilité cardiaque (examiné en (642)). Très peu d'études existent sur les effets du cannabis et des cannabinoïdes sur l'hypertension. Dans une étude antérieure, l'inhalation de fumée de cannabis à teneur de 2,8 % de Δ^9 -THC a causé une plus grande diminution de la tension artérielle qui a duré plus longtemps chez les sujets hypertendus, comparativement aux normotensifs (643). Dans un exposé de cas, une femme souffrant d'hypertension intracrânienne idiopathique de longue durée a signalé une amélioration de ses symptômes après avoir fumé du cannabis ou après avoir subi un traitement au dronabinol (d'abord 10 mg b.i.d au départ, puis 5 mg b.i.d.).

Il n'existe pas de rapport faisant état de l'usage des cannabinoïdes à de faibles doses comme traitement supplémentaire de l'hypertension.

4.8.5 Troubles psychiatriques

Il existe des affirmations anecdotiques, et dans certains cas, historiques relatives aux effets bénéfiques du cannabis et des cannabinoïdes dans le traitement de divers troubles psychiatriques, dont l'anxiété, la dépression,

les troubles du sommeil et les symptômes de sevrage associés à l'abus de drogues et la toxicomanie. La section suivante porte sur les informations recueillies dans des publications scientifiques et médicales au sujet de l'usage de cannabis et des cannabinoïdes dans le traitement des troubles psychiatriques.

4.8.5.1 Anxiété et troubles dépressifs

Les consommateurs de cannabis à long terme déclarent une diminution de l'anxiété, une amélioration de la relaxation et du soulagement de la tension (147). Une enquête auprès de plus de 4 400 répondants a suggéré que ceux qui consommaient le cannabis quotidiennement ou hebdomadairement a révélé une diminution de l'humeur dépressive et une augmentation d'effet positif par rapport à ceux qui n'en avaient jamais consommé (644). Toutefois, l'étude a connu quelques inconvénients graves et devrait donc s'interpréter en gardant cela à l'esprit.

Des données précliniques et cliniques indiquent des rôles majeurs du système encannabinoïde à l'anxiété et à la dépression. Les résultats issus des études animales suggèrent que de faibles doses d'agonistes du récepteur CB₁ améliorent le comportement lié à l'anxiété et augmentent les réponses liées aux antidépresseurs (645,646). Les agonistes du récepteur CB₁ semblent améliorer la neurotransmission sérotoninergique et noradrénergique au niveau central similaire aux actions des antidépresseurs (647,648). D'autre part, un haut niveau de stimulation du récepteur CB₁ ou l'administration des antagonistes du récepteur CB₁ annule cette réponse et peut aussi déclencher la dépression (155,647,649,650). La suppression de l'envoi de signaux par les endocannabinoïdes est suffisante pour provoquer un état semblable à celui de la dépression aussi bien chez les animaux que chez les humains (examiné en (651)). En outre, les concentrations basales sériques de l'anandamide et du 2-arachidonoylglycérol (2-AG) se sont révélés être considérablement réduites chez les femmes ayant des troubles dépressifs majeurs (652). Ces conclusions portent à croire que des endocannabinoïdes toniques jouent un rôle de régulateur d'humeur important.

Données cliniques pour le cannabis et le THC

Même si l'utilisation régulière de cannabis ou de médicaments cannabinoïdes d'ordonnance pour traiter l'anxiété ou le trouble dépressif devrait être considérée avec prudence, et surtout être déconseillée chez les patients ayant des antécédents de troubles psychotiques (consulter la section 7.7.3.3), des données cliniques limitées indiquent que ces produits pourraient présenter des avenues thérapeutiques de rechange chez les patients qui souffrent d'anxiété ou de trouble dépressif qui accompagne certaines maladies chroniques. Par exemple, lors d'une étude auprès de patients séropositifs qui déclaraient utiliser du cannabis pour gérer leurs symptômes, 93 % affirmaient une amélioration de leur anxiété, et 86 % affirmaient une amélioration de leur trouble dépressif (653). Il est important de noter que 47 % des personnes interrogées rapportaient une détérioration de leur mémoire. Lors d'une autre étude réalisée auprès de fumeurs de cannabis séropositifs, une dose élevée de dronabinol (5 mg q.i.d. pour une dose quotidienne totale de 20 mg pendant deux jours, suivis de 10 mg q.i.d. pour une dose quotidienne totale de 40 mg pendant 14 jours) était associée à une augmentation des auto-déclarations « d'affect positif » (sensation de « contentement »), mais aucun changement n'a été observé dans les mesures d'anxiété ou « d'affect négatif » (193). La posologie utilisée dans le cadre de cette étude était huit fois plus grande que la dose de départ recommandée pour stimuler l'appétit (c.-à-d. 2,5 mg, b.i.d.) et deux fois plus grande que la dose quotidienne maximale recommandée. On a aussi rapporté une amélioration de l'humeur à titre d'effet bénéfique de la consommation de cannabis chez les patients qui souffraient de sclérose en plaques (654). On a aussi relevé des améliorations de l'anxiété ou du trouble dépressif lors d'une étude auprès de patients souffrant de douleur neuropathique chronique et qui avaient fumé du cannabis (172). Il peut être intéressant de noter ici que le rimonabant, un antagoniste du récepteur CB₁ commercialisé au départ en tant que médicament anti-obésité, a été retiré du marché parce que son utilisation était associée à une incidence importante d'anxiété, de trouble dépressif et de suicide, ce qui souligne le rôle du récepteur CB₁ dans la régulation de l'humeur (650,655).

Cannabidiol

De plus en plus de données probantes laissent entendre que le cannabidiol (CBD) joue un rôle dans la baisse de l'anxiété, bien que le degré auquel le CBD (aux concentrations retrouvées couramment dans le cannabis) est capable de réaliser cet effet demeure incertain (181,656). Les études précliniques ont démontré que le CBD et les dérivés de CBD faisaient diminuer le comportement semblable à l'anxiété dans un modèle d'anxiété chez le rat (657). Une première étude clinique démontrait que le CBD (1 mg/kg) atténuait, mais ne bloquait pas complètement les effets anxiogènes du THC (0,5 mg/kg) chez huit volontaires en santé avec des antécédents d'utilisation de marijuana (97). Une étude clinique transversale à double insu démontrait qu'une dose unique de CBD (400 mg) faisait grandement baisser l'anxiété d'anticipation, mais augmentait la

sédation mentale, même si on jugeait les résultats comme étant préliminaires et que l'on a suggéré d'effectuer des études de suivi (658). Les études d'imagerie cérébrale réalisée par tomographie par émission monophotonique (SPECT) ont révélé que contrairement au placebo, le CBD baissait le débit sanguin régional cérébral dans les parties corticales limbiques et paralimbiques, des régions concernées dans la physiopathologie de l'anxiété (658). De plus, une étude randomisée, contrôlée par placebo et à double insu a démontré que 600 mg de CBD atténuait l'activité cérébrale (réaction liée au niveau d'oxygénation sanguine) dans ces régions corticales en réaction aux stimuli anxiogènes (104). À l'opposé, 10 mg de Δ^9 -THC augmentait l'anxiété aux valeurs de bases ou en réaction aux stimuli anxiogènes, mais les régions cérébrales touchées par le Δ^9 -THC différaient de celles touchées par le CBD (104). Une étude clinique plus récente contrôlée par placebo, randomisée et à double insu démontrait qu'une dose de 600 mg de CBD administrée par voie orale était associée à une diminution importante de l'anxiété, du déficit cognitif et de l'inconfort chez les patients atteints de trouble généralisé d'anxiété sociale qui avaient été soumis à un test de discours public simulé (659). Les auteurs avertissent que l'étude était de nature préliminaire, et que des études plus grandes et bien contrôlées supplémentaires sont nécessaires pour appuyer cet effet. Bien que le mécanisme précis par lequel le CBD exerce ses effets anxiolytiques ne soit pas bien établi, il peut agir soit en faisant diminuer le débit sanguin des régions cérébrales associées au traitement de l'anxiété ou des stimuli axés sur la peur (comme mentionné ci-dessus), soit possiblement en modulant la neurotransmission sérotonergique (660,661).

4.8.5.2 Troubles du sommeil

Données précliniques

Il existe certaines données probantes laissant entendre que le système endocannabinoïde joue un rôle dans le sommeil. Les sujets privés de sommeil pendant 24 h présentaient des concentrations plus élevées d'oléoyléthanolamide (OEA), un analogue naturel de l'anandamide, dans leur liquide céphalorachidien, mais non dans le sérum, alors que les concentrations d'anandamide étaient inchangées (662). Chez le rat, l'administration aiguë et sous-chronique d'anandamide entraîne le sommeil (663). On sait que le cannabis et le Δ^9 -THC ont un grand nombre d'effets sur le sommeil. En général, il semble que ces substances baissent la latence du sommeil, et soient associées à une facilité accrue à s'endormir, mais ils diminuent de manière constante le sommeil paradoxal et la latence REM (examiné en (161)). De plus, en raison de la longue demi-vie du THC, les effets sédatifs persistent habituellement jusqu'à la journée suivant l'administration des cannabinoïdes (161).

Données cliniques

De nombreuses études cliniques indiquent un rôle possiblement bénéfique pour le cannabis fumé ou les cannabinoïdes d'ordonnance (dronabinol, nabilone, nabiximols) dans le traitement des difficultés ou des perturbations du sommeil associées à la douleur chronique (douleur liée au cancer, douleur chronique non liée au cancer, neuropathie diabétique périphérique), à l'anorexie-cachexie associée au VIH, à la sclérose en plaques, à la sclérose latérale amyotrophique, au traumatisme médullaire, à la polyarthrite rhumatoïde, à la fibromyalgie, à la maladie intestinale inflammatoire, à la dysfonction de la vessie associée à la sclérose en plaques, à l'état de stress post-traumatique, ainsi qu'aux variations chimiosensorielles et à l'anorexie-cachexie associées au cancer avancé (157,158,165,166,167,172,193,259,348,354,362,364,378,432,438,443,448,449,494,506). Dans la plupart de ces études, l'effet sur le sommeil était mesuré en tant que résultat secondaire. Bien qu'on les présente dans les sections qui s'y rapportent ailleurs dans le texte, de brefs sommaires de ces études sont présentés ci-dessous.

Dronabinol

Une étude pilote transversale, à double insu, randomisée d'une durée de quatre semaines auprès de 19 patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA) à qui l'on administrait de 2,5 à 10 mg de dronabinol par jour a déclaré observer des améliorations de leur sommeil (443). Deux études ont déclaré que le dronabinol (20 à 40 mg de Δ^9 -THC par jour en tout) et le cannabis fumé (cigarettes de ~800 mg contenant 2 ou 3,9 % de THC administrées quatre fois par jour pendant quatre jours correspondaient à une quantité quotidienne estimée de 64 à 125 mg de Δ^9 -THC) produisaient des augmentations importantes et comparables de la consommation d'aliments et du poids corporel, de même que des améliorations dans l'humeur et le sommeil des patients atteints d'anorexie-cachexie associée au VIH/SIDA (166, 167). Une étude de fumeurs de cannabis séropositifs traités à l'aide de dronabinol pendant 14 jours (10 mg q.i.d., 40 mg par jour) a rapporté des améliorations des mesures objectives et subjectives du sommeil, mais seulement pendant les

huit premiers jours du traitement (193). Une étude pilote contrôlée par placebo, à double insu, randomisée, de phase II menée dans deux centres et d'une durée de 22 jours réalisée auprès de patients adultes souffrant de variations chimiosensorielles et de faible appétit associés au cancer avancé de différentes étiologies rapportait des améliorations des mesures de la qualité du sommeil et de la relaxation avec le traitement de dronabinol (2,5 mg b.i.d.) comparativement au placebo (362).

Nabilone

Une étude descriptive rétrospective, hors indication, de 20 patients adultes souffrant de douleur chronique de différentes étiologies non liées au cancer (douleur postopératoire ou traumatique, dystrophie sympathique réflexe, arthrite, maladie de Crohn, douleur neuropathique, cystite interstitielle, myopathie associée au VIH, syndrome de post-poliomyélite, douleur inguinale idiopathique, céphalée chronique) signalait des effets bénéfiques du nabilone (1 à 2 mg/jour) sur le sommeil (494). Une étude de sevrage randomisée à recrutement enrichi, à doses flexibles, à double insu, contrôlée par placebo, à groupes parallèles sur l'efficacité du nabilone (1 à 4 mg/jour) à titre d'adjuvant dans le traitement de la douleur neuropathique périphérique diabétique rapportait des améliorations importantes du sommeil et de l'état global des patients (364). Un essai ouvert sans placebo sur le nabilone pour traiter l'état de stress post-traumatique rapportait que le traitement à l'aide de nabilone était associé à une amélioration du temps de sommeil, à une cessation ou à une diminution de la gravité des cauchemars et une cessation des sueurs nocturnes (348). La posologie du nabilone était de 0,5 mg 1 h avant le coucher; la gamme des concentrations efficaces était de 0,2 mg à 4 mg toutes les nuits; toutes les doses étaient maintenues au-dessous de 6 mg par jour. Une étude transversale randomisée, à double insu et contre témoin actif d'une durée de deux semaines auprès de 29 patients souffrant de fibromyalgie a rapporté que le nabilone (0,5 à 1 mg avant le coucher) améliorait le sommeil chez cette population de patients (354).

Cannabis fumé

Les enquêtes effectuées auprès de patients atteints de sclérose en plaques déclaraient des améliorations associées au cannabis dans le sommeil de cette population de patients (164, 165). Les concentrations déclarées de cannabis fumé allaient de quelques bouffées à 1 gramme ou plus à la fois (165). Une enquête transversale chez des patients atteints de fibromyalgie signalait que les sujets déclaraient consommer du cannabis (en le fumant ou en le mangeant) afin de soulager divers symptômes associés à la fibromyalgie, notamment les troubles du sommeil (158). Une enquête transversale auprès de 291 patients atteints de maladie intestinale inflammatoire (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse) signalait que l'une des raisons pour lesquelles les patients consommaient du cannabis était afin d'améliorer le sommeil (157). Une étude transversale, contrôlée par placebo, à double insu et randomisée d'une durée de deux semaines sur les patients souffrant de douleur neuropathique chronique signalait que ceux qui fumaient 25 mg de cannabis contenant 9,4 % de Δ^9 -THC trois fois par jour pendant cinq jours (2,35 mg de Δ^9 -THC total disponible par cigarette ou 7,05 mg de Δ^9 -THC total par jour) s'endormaient plus facilement et plus rapidement, tout en éprouvant moins de périodes d'état d'éveil (172).

Médicaments cannabinoïdes d'ordonnance administrés par voie orale (Cannador et nabiximols)

Une étude à double insu, contrôlée par placebo et de phase III à laquelle participaient des patients atteints d'une sclérose en plaques stable (essai « **M**Ultiple Sclerosis and **E**xtract of Cannabis », c.-à-d. MUSEC) signalait qu'un traitement de 12 semaines à l'aide d'extrait de cannabis à consommer par voie orale (Cannador) (2,5 mg de Δ^9 -THC et 0,9 mg de cannabidiol/dose) était associé à une amélioration statistiquement significative du sommeil, par rapport au placebo (432). La plus grande partie des patients qui utilisaient l'extrait de cannabis consommaient des doses quotidiennes totales de 10, 15 ou 25 mg de Δ^9 -THC et des doses correspondantes de 3,6, 5,4 et 9 mg de CBD. Les résultats des études transversales, à double insu et contrôlée par placebo sur l'extrait de Δ^9 -THC et/ou de Δ^9 -THC : CBD administré par voie orale (nabiximols, en vente sous le nom de Sativex^{MD}) laissait entendre des améliorations modestes de la douleur, de la spasticité, des spasmes musculaires et de la qualité du sommeil chez les patients atteints de traumatisme médullaire (378,448,449). Une étude clinique préliminaire évaluant l'efficacité de nabiximols (Sativex^{MD}) sur la douleur provoquée par la polyarthrite rhumatoïde rapportait un effet analgésique modeste, et une amélioration correspondante de la qualité du sommeil (259). La dose quotidienne moyenne au cours de la dernière semaine de traitement était de 5,4 doses à la pompe (équivalentes à 14,6 mg de Δ^9 -THC et à 13,5 mg de CBD). Une étude pilote ouverte de 16 semaines sur les extraits à base de cannabis (un traitement à l'aide de Sativex^{MD} suivi de soins d'entretien à l'aide de 2,5 mg de Δ^9 -THC seul) pour traiter la dysfonction de la vessie chez 15 patients atteints de sclérose en plaques avancée rapportait des baisses importantes de la polyurie nocturne et une amélioration de l'auto-évaluation des patients sur la qualité de leur sommeil (438).

Les *Lignes directrices canadiennes pour le diagnostic et la prise en charge du syndrome de fibromyalgie* récemment publiées (endossées par la Société canadienne pour le traitement de la douleur et la Société canadienne de rhumatologie) recommandent, en ce qui a trait aux traitements possibles, qu'un essai d'un cannabinoïde pharmacologique prescrit peut être considéré chez un patient atteint de fibromyalgie, particulièrement dans le contexte de troubles importants du sommeil (cette recommandation était fondée sur des données probantes de niveau 3, grade C) (506).

Données tirées d'études de sevrage

Les grands consommateurs de cannabis (nombre moyen de joints fumés par semaine = 100) qui cessent subitement de consommer du cannabis ont présenté des changements dans les mesures polysomnographiques du sommeil, notamment un temps de sommeil plus bas et une baisse du sommeil lent, une induction du sommeil plus longue, une latence REM plus courte et des paramètres d'efficacité et de continuité du sommeil plus négatifs, comparativement aux témoins (664). La difficulté à s'endormir, de même que les cauchemars et/ou des rêves étranges et des sueurs nocturnes étaient souvent mentionnés par rapport au sevrage du cannabis (222). Ces troubles du sommeil se déroulent au cours des deux premières semaines d'abstinence (665). De plus, les troubles du sommeil provenant d'une cessation abrupte de la consommation de cannabis peuvent provoquer une rechute chez les utilisateurs (274,665). Les symptômes observés au cours de l'abstinence de cannabis peuvent aussi révéler un trouble du sommeil préexistant qui était masqué par la drogue.

4.8.5.3 État de stress post-traumatique (ESPT)

L'état de stress post-traumatique (ESPT) désigne le développement d'un ensemble de symptômes caractéristiques qui suivent l'exposition à un facteur de stress extrême et qui semble impliquer le traitement anormal des souvenirs et une détérioration de l'adaptation aux nouvelles conditions environnementales (666). Les symptômes caractéristiques comprennent des souvenirs dérangement et persistants ou une reviviscence de l'événement traumatique d'origine (à travers des rêves ou des cauchemars et des épisodes dissociatifs), l'émoussement des émotions et une conduite d'évitement, de même qu'un état d'alerte (348).

Rôle du système endocannabinoïde dans l'ESPT

De plus en plus de données laissent entendre que le système endocannabinoïde joue un rôle dans l'ESPT. Le système endocannabinoïde a été associé à la régulation des états émotionnels et des processus cognitifs, et des études neuroanatomiques ont détecté la présence d'éléments du système endocannabinoïde dans diverses structures cérébrales ayant trait à l'apprentissage et à la mémoire, de même que dans des structures qui jouent aussi un rôle central dans le conditionnement à la peur et la réaction à celle-ci (examiné en (666)). De plus, il existe des similitudes entre l'expression de la peur et de l'anxiété chez les humains atteints de phobies, d'ESPT ou d'autres troubles d'anxiété et l'expression de la peur conditionnée chez les animaux. Par conséquent, l'utilisation de certains modèles comportementaux animaux est réalisable et pertinente pour étudier l'ESPT (666,667).

Données précliniques

De nombreuses études précliniques démontrent que la délétion du récepteur CB₁ ou son inhibition à l'aide d'antagonistes pharmacologiques prévient la disparition des souvenirs aversifs (c.-à-d. l'inhibition acquise de la peur), un processus naturellement adaptatif (667,668,669,670). À l'inverse, dans certains cas, l'agonisme du récepteur CB₁ ou une augmentation de la neurotransmission médiée par endocannabinoïde semblait rehausser la disparition des souvenirs aversifs à un certain degré (667,670), mais plus de recherches sont nécessaires pour préciser et appuyer cet effet. Toutefois, aucune étude n'a encore examiné les effets du Δ^9 -THC précisément sur la disparition des souvenirs aversifs. Ensemble, les données probantes tirées d'études précliniques laissent entendre un rôle pour le système endocannabinoïde dans la disparition des souvenirs aversifs, et soulève la possibilité selon laquelle le système endocannabinoïde pourrait être une cible thérapeutique valide pour le traitement des maladies associées à la rétention inadéquate des souvenirs aversifs ou des réactions inadéquates aux situations aversives, comme l'ESPT ou les phobies (668).

Données cliniques

Bien que des données empiriques laissent entendre un rôle pour le cannabis dans la gestion des symptômes de l'ESPT, il n'existe aucun essai clinique adéquatement contrôlé sur le sujet. En fait, le seul essai clinique

signalé à ce jour qui examine l'effet des cannabinoïdes sur l'ESPT est un essai ouvert sans placebo du nabilone sur l'ESPT (348). On a admis dans l'étude 47 patients ayant reçu un diagnostic d'ESPT selon les critères du DMS-IV-TR, avec au moins des antécédents de deux ans de cauchemars reliés à l'ESPT résistants aux traitements classiques, et qui éprouvaient des cauchemars au moins une fois par semaine, sans antécédent de sensibilité aux cannabinoïdes ou de signes de réactions psychotiques. Les patients n'ont pas cessé d'utiliser les médicaments psychotropiques concomitants et ont commencé par recevoir 0,5 mg de nabilone, 1 h avant le coucher. Toutes les doses étaient maintenues en-dessous de 6 mg par jour. La gamme des concentrations efficaces allaient de 0,2 mg à 4 mg tous les soirs. Un total de 72 % des patients ont auto-déclaré une cessation totale ou un amoindrissement de la gravité des cauchemars (durée du traitement de 4 à 12 mois ou plus). Les autres avantages auto-déclarés comprenaient une amélioration du temps de sommeil, une diminution des flashbacks au cours de la journée et une cessation des sueurs nocturnes. Les effets secondaires signalés comprenaient les vertiges, l'amnésie, les étourdissements et les maux de tête. Aucune tolérance au nabilone n'a été observée lors de cet essai clinique.

4.8.5.4 Les symptômes de sevrage de l'alcool et des opioïdes (symptômes de sevrage de drogue)

Alcool

Des données probantes laissent entendre des interactions complexes entre l'éthanol et le système endocannabinoïde (examiné en (671)). L'administration aiguë d'éthanol chez l'animal est associée à des changements propres à la région cérébrale en matière de taux d'endocannabinoïdes et d'expression des composantes du système endocannabinoïde (p. ex. récepteur CB₁, FAAH) (671). De plus, la modulation des composantes du système endocannabinoïde par l'entremise de l'ablation génétique du récepteur CB₁ ou de l'expression de la FAAH, ou par inhibition pharmacologique du récepteur CB₁ ou de l'activité de la FAAH entraîne généralement une diminution de la consommation d'éthanol dans les modèles animaux (bien que l'on ait relevé quelques exceptions) (671). Par opposé, l'activation du récepteur CB₁ semble médier les propriétés renforçantes de l'éthanol, faciliter sa consommation et rehausser le rétablissement de l'auto-administration d'éthanol dans les modèles animaux (671). Dans le cas de consommation chronique d'éthanol, les données probantes disponibles laissent entendre qu'une exposition à l'éthanol à long terme est parfois associée à des baisses propres à la région cérébrale de l'expression de l'ARNm/des protéines du récepteur CB₁ et de l'activité du récepteur CB₁, ainsi qu'une baisse de l'expression et du fonctionnement de la FAAH (671). Il existe aussi des données probantes limitées tirées d'études animales laissant entendre que le système endocannabinoïde pourrait jouer un rôle dans la modulation des symptômes de sevrage de l'alcool, l'agonisme du récepteur CB₁ exacerbant la gravité du sevrage (671).

Opioïdes

Les renseignements et les résultats empiriques tirés d'études animales laissent entendre que les cannabinoïdes pourraient être utiles pour traiter les symptômes associés au sevrage des opioïdes (512,672,673,674,675), mais aucune étude clinique n'appuie cette hypothèse. Le chevauchement de la distribution neuroanatomique, la convergence des mécanismes neurochimiques et les propriétés neurobiologiques fonctionnelles comparables du système cannabinoïde et opioïde peuvent aider à expliquer pourquoi les cannabinoïdes pourraient remplacer les opioïdes pour possiblement soulager les symptômes de sevrage associés à l'abstinence des opioïdes (511). Toutefois, plus de recherches sur le sujet sont nécessaires.

4.8.5.5 Schizophrénie et psychose

Le système endocannabinoïde et les troubles psychotiques

Il existe de plus en plus de données selon lesquelles le système endocannabinoïde est relié à la schizophrénie et à la psychose (676). Par exemple, les taux d'anandamide dans le sérum et le liquide céphalorachidien étaient déclarés comme étant très élevés chez les patients atteints de prodromes psychotiques initiaux (677). De plus, les taux d'anandamide étaient aussi élevés dans le sérum et le liquide céphalorachidien de patients atteints de schizophrénie active n'ayant jamais reçu d'antipsychotique (678,679). Des études post mortem se penchant sur les densités du récepteur CB₁ dans le cerveau de patients schizophrènes ont aussi relevé une régulation positive des taux du récepteur CB₁ dans les régions cérébrales frontales et cingulaires, des parties

du cerveau habituellement touchées par la schizophrénie (676). Même si le rôle exact du système endocannabinoïde en matière de psychose et de schizophrénie n'est toujours pas complètement élucidé, il semblerait que de tels troubles psychiatriques s'accompagnent de changements dans les taux d'endocannabinoïdes comme l'anandamide, ainsi que de changements dans le niveau d'expression du récepteur CB₁. Bien qu'elle reste à confirmer, une hypothèse propose que le système endocannabinoïde puisse fonctionner en tant que mécanisme réactionnel qui régule de façon négative la libération de dopamine et qui freine l'activité hyperdopaminergique relevée dans le cerveau des sujets schizophrènes (676,680).

Toxicomanies et troubles psychotiques

Il est intéressant de constater que les patients atteints de graves maladies mentales comme la schizophrénie présentent des taux élevés de toxicomanies, le cannabis étant l'une des substances les plus souvent consommées ou abusées par cette population (681,682). Deux hypothèses conflictuelles ont tenté d'expliquer pourquoi les patients atteints de graves maladies mentales comme la schizophrénie présentent aussi une toxicomanie comorbide. L'hypothèse « d'automédication » dans le contexte des troubles psychiatriques suggère que les personnes souffrant de tels troubles (p. ex. les schizophrènes) consomment du cannabis afin de soulager des symptômes psychopathologiques précis ou encore diminuer les effets secondaires causés par l'utilisation de médicaments (682,683). Bien que l'hypothèse « d'auto-médication » présente une explication compassionnelle, intéressante et attirante pour comprendre pourquoi les schizophrènes éprouvent des toxicomanies comorbides, l'hypothèse semble avoir perdu sa popularité (684). D'un autre côté, l'hypothèse de « vulnérabilité aux dépendances » affirme que la vulnérabilité à la toxicomanie et les symptômes schizophrènes partagent une même neuropathologie (685). En d'autres termes, cette hypothèse se fie à l'idée que certaines modifications pathologiques de la structure et de la fonction du cerveau prédisposent certaines personnes à développer la schizophrénie, ainsi que des toxicomanies.

Cannabis/THC et psychose

Peu importe l'hypothèse correcte, il existe de nombreuses preuves scientifiques qui laissent entendre une association positive entre la consommation de cannabis et le développement de la psychose, surtout chez les personnes susceptibles aux troubles psychotiques, mais aussi chez les adolescents (138,139,141,143,144). De plus, des études cliniques contrôlées effectuées chez les personnes sans antécédent de trouble psychotique ont signalé la manifestation de symptômes transitoires semblables à la schizophrénie provoqués par l'administration intraveineuse de Δ^9 -THC (140). De même, l'administration intraveineuse de Δ^9 -THC chez les schizophrènes était associée à une exacerbation transitoire des principaux symptômes psychotiques (139).

Facteurs génétiques

Un grand nombre d'études ont examiné l'influence de facteurs génétiques possibles dans le développement de la psychose et de la schizophrénie, plus particulièrement en tant que fonction d'interaction avec la consommation de cannabis. Certaines études ont mis l'accent sur le rôle des polymorphismes génétiques dans le gène catéchol-O-méthyltransférase (*COMT*) (686,687,688,689,690), et d'autres se sont centrées sur les polymorphismes du gène *AKT1* (691,692,693). Ensemble, les données de ces études permettent fortement de croire que les polymorphismes mononucléotidiques du gène *COMT* ou *AKT1* interagissent avec la consommation de cannabis afin de prédire l'âge au moment de l'apparition, de même que la probabilité de développer une psychose ou une schizophrénie chez les personnes vulnérables. Veuillez consulter la section 7.7.3 pour plus de renseignements sur les effets psychiatriques indésirables associés à l'utilisation de cannabis et de cannabinoïdes psychoactifs (comme le THC), et sur le rôle de la prédisposition génétique par rapport au risque de développer un trouble psychotique. **Les conclusions présentées ci-dessus et à la section 7.7.3 laissent entendre que l'utilisation de cannabis, de même que l'exposition au Δ^9 -THC seul ne serait pas bénéfique, et pourrait en fait être dangereuse pour les personnes qui souffrent de troubles psychotiques ou qui pourraient avoir une prédisposition génétique ou des antécédents familiaux de psychose ou de schizophrénie.**

Cannabidiol

Un grand nombre d'études cliniques et précliniques ont laissé entendre que contrairement au THC, d'autres cannabinoïdes comme le cannabidiol (CBD) pourraient en fait posséder des propriétés antipsychotiques et être bénéfiques pour les patients psychotiques (694,695). Par exemple, des études réalisées dans certains modèles animaux de psychose chez le rat et la souris permettent de croire que le CBD (aux doses de 15 à 60 mg/kg) diminue les effets comportementaux psychotiques d'une manière comparable à celle relevée à l'aide de médicaments antipsychotiques atypiques (696,697). De plus, une étude clinique a démontré que le

traitement préalable d'un petit nombre de sujets humains à l'aide de CBD (5 mg IV), mais non du placebo, diminuait l'apparition de symptômes psychotiques 30 minutes après l'administration du Δ^9 -THC par IV (105). À l'opposé, une étude naturaliste des consommateurs de cannabis n'a pas réussi à démontrer une différence dans la prévalence de symptômes psychotiques entre les sujets qui avaient déclaré fumer du cannabis contenant des taux « faibles » ou « élevés » de CBD; toutefois les auteurs mentionnent divers facteurs de confusion, notamment le manque d'ajustement en fonction de consommation d'alcool, ce qui pourrait aider à expliquer cette incohérence manifeste (656). Une étude transversale en ligne effectuée auprès de 1 877 personnes qui avaient des antécédents réguliers d'utilisation de cannabis a rapporté que les personnes ayant consommé du cannabis dont le rapport CBD/THC était plus élevé déclaraient avoir éprouvé moins d'épisodes psychotiques, toutefois les auteurs ont souligné que les effets remarquables étaient subtils (113). De plus, l'étude était freinée par divers problèmes méthodologiques, ce qui laisse entendre que les conclusions devraient être interprétées avec prudence. Plus récemment, un essai clinique contrôlé à traitement actif, à double insu, randomisé, d'une durée de quatre semaines comparant le CBD (200 mg q.i.d., jusqu'à une quantité quotidienne totale de 800 mg) et l'amisulpride, un antagoniste des récepteurs D_2/D_3 utilisé dans le traitement de la schizophrénie, signalait que les deux médicaments étaient associés à de grandes améliorations cliniques des symptômes sans grande différence entre les deux traitements (698). Le traitement à l'aide du CBD était bien toléré, avec beaucoup moins d'effets secondaires comparativement à ceux associés au traitement antipsychotique (comme la présence de symptômes extrapyramidaux et une libération plus faible de prolactine). De plus, le CBD ne semblait pas toucher grandement la fonction hépatique, ni la fonction cardiaque (698). Le traitement à l'aide du cannabidiol, mais non celui à l'aide d'amisulpride, était aussi associé à une augmentation des taux sériques d'anandamide (698).

Bien qu'il existe certains indices d'un rôle thérapeutique possible pour le CBD lui-même dans le traitement des patients atteints de schizophrénie ou de psychose préalable ou de ceux ayant développé des symptômes psychotiques en raison d'une utilisation de cannabis, le degré auquel le CBD (aux concentrations retrouvées habituellement dans le cannabis) est capable d'améliorer les symptômes psychotiques n'a pas été fermement établi, et en fait, une grande partie du cannabis consommé habituellement contient des concentrations relativement faibles de CBD (60). Par exemple, le contenu en CBD du cannabis varie habituellement de 0,1 à 0,5 %, bien que l'on ait relevé des concentrations de CBD allant jusqu'à 8,8 % (dans le hachisch) (113). Par conséquent, un joint d'un gramme pourrait contenir de 1 mg (0,1 %) à 88 mg (8,8 %) de CBD, des concentrations beaucoup plus faibles que celles administrées habituellement dans les essais cliniques (de 600 à 1 500 mg/jour) (699).

En conclusion, la consommation de cannabis ou d'autres cannabinoïdes psychoactifs (p. ex. le dronabinol, le nabilone) devrait être abordée avec une grande prudence chez cette population de patients, puisque l'on croit que ces substances déclenchent des épisodes psychotiques, baissent l'âge au moment de l'apparition des symptômes et contribuent à un pronostic négatif à long terme chez les personnes vulnérables. De plus, le potentiel thérapeutique du CBD seul dans le traitement de la schizophrénie/psychose, quoique prometteur, requiert davantage d'études.

4.8.6 Maladie d'Alzheimer et démence

Bien qu'elle soit toujours contestée, une théorie largement reconnue par rapport à la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer (MA) est que le dépôt de protéine β -amyloïde (β A) dans certaines parties du cerveau mène à des réactions neuroinflammatoires localisées et à une accumulation d'enchevêtrements neurofibrillaires intracellulaires (composés de protéine tau hyperphosphorylée); ces événements entraînent la mort cellulaire des neurones et la perte correspondante des synapses fonctionnelles, ainsi que des changements dans les niveaux de neurotransmetteurs (700). On croit que ces processus pathologiques donnent naissance aux symptômes associés à la maladie, comme le déficit de la mémoire et les déficiences motrices (700).

Le système endocannabinoïde et la maladie d'Alzheimer

Il existe certaines données probantes qui laissent entendre que le système endocannabinoïde joue un rôle dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer (700,701). Une étude *in vivo* signalait une élévation des concentrations d'endocannabinoïde 2-arachidonoylglycérol (2-AG) suite à l'administration intracérébrale de peptide βA_{1-42} chez les animaux (702). Une autre étude sur des échantillons cérébraux post mortem provenant de patients atteints de MA a démontré des concentrations plus faibles d'anandamide et des concentrations plus élevées d' $A\beta_{1-42}$, mais aucune association aux concentrations d' $A\beta_{40}$, à la charge de plaques amyloïdes, ni à la phosphorylation de la protéine tau (703).

Données précliniques

Les études précliniques portent à croire que le système endocannabinoïde protège de l'excitotoxicité, du stress oxydatif et de l'inflammation, qui sont tous des événements pathologiques clés associés au développement de la MA (704). Toutefois, on possède peu de renseignements par rapport à l'utilisation du cannabis ou des cannabinoïdes dans le traitement de la MA. Les résultats provenant d'expériences in silico et in vivo laissent entendre que le Δ^9 -THC pourrait lier et inhiber de manière compétitive l'acétylcholinestérase (AChE) qui, dans le contexte de la MA, fonctionne comme un chaperon moléculaire en accélérant la formation de fibrilles amyloïdes et en formant des complexes stables avec la β A (705). Le Δ^9 -THC bloquait l'effet amyloïdogène de l'AChE, ce qui diminuait l'agrégation de β A (705). D'autres études in vitro laissent entendre que le cannabidiol pourrait avoir des effets neuroprotecteurs, antioxydants et antiapoptotiques, ainsi que prévenir l'hyperphosphorylation de la protéine tau dans les modèles cellulaires de la MA (706,707,708). On a aussi démontré in vitro que les endocannabinoïdes préviennent la perméabilisation lysosomale provoquée par la β A et l'apoptose neuronale subséquente (704). Dans les modèles animaux précliniques sur la MA, le cannabidiol inhibait grandement et de manière liée à la dose la gliose réactive et les réactions neuroinflammatoires subséquentes chez les souris à qui l'on avait injecté de la β A aux doses de 2,5 mg/kg/jour et de 10 mg/kg/jour IP au cours d'un traitement de sept jours (709). Une autre étude qui utilisait des modèles in vitro et in vivo de la MA signalait des rôles opposés pour les récepteurs CB₁ et CB₂ dans ce contexte : l'agonisme du récepteur CB₁ et l'antagonisme du récepteur CB₂ étaient tous deux associés à une astrogliose réactive atténuée provoquée par la β A et une atténuation de l'expression des marqueurs neuroinflammatoires (710).

Données cliniques

Il existe très peu d'études cliniques sur le cannabis ou les cannabinoïdes pour le traitement de la MA. Une étude transversale contrôlée avec placebo et à double insu d'une durée de six semaines auprès de 12 patients atteints d'une démence de type Alzheimer a rapporté qu'une quantité de 5 mg de dronabinol (Δ^9 -THC) était associée à une baisse de troubles du comportement (410). Toutefois, les réactions indésirables comme la fatigue, la somnolence et l'euphorie (probablement non voulue) ont été rapportées chez les patients traités avec le dronabinol. Une étude pilote ouverte auprès de six patients a laissé entendre qu'une dose de 2,5 mg de dronabinol (Δ^9 -THC) administré en soirée diminuait l'activité motrice nocturne et l'agitation chez les personnes atteintes de démence grave (711). Dans un rapport de cas, un patient atteint de démence de type Alzheimer ayant été traité sans succès à l'aide de donepezil, de mémantine, de gabapentine, de trazodone et de citalopram a reçu du nabilone (0,5 mg au coucher au départ, puis deux fois par jour) et a manifesté une diminution immédiate dans la gravité de l'agitation et de la nervosité, puis éventuellement une amélioration de divers symptômes comportementaux après six semaines de traitement continu (712). On ignore si les effets bénéfiques observés dans ces trois études sont reliés aux effets sédatifs non spécifiques du Δ^9 -THC ou du nabilone ou à un mécanisme d'action thérapeutique lié à un cannabinoïde particulier. Il convient aussi de remarquer qu'une étude transversale a rapporté que l'utilisation prolongée de cannabis ingéré ou inhalé était associée à une efficacité diminuée dans divers domaines cognitifs (p. ex. vitesse de traitement des renseignements, mémoire de travail, fonction exécutive et perception visuospatiale) chez les patients atteints de sclérose en plaques (178). Des effets indésirables semblables provenant du cannabis ou des cannabinoïdes sur la cognition pourraient possiblement se manifester dans le contexte d'une démence de type Alzheimer.

Un examen systématique de la base de données Cochrane sur les cannabinoïdes dans le traitement de la démence a conclu qu'il existait insuffisamment de données probantes cliniques pour laisser croire que les cannabinoïdes sont efficaces dans l'amélioration des troubles du comportement présents dans les cas de démence ou dans le traitement des autres symptômes de la démence (713).

4.8.7 Inflammation

Le rôle du système endocannabinoïde dans l'inflammation est complexe puisqu'il a été impliqué dans les processus pro- et anti-inflammatoires (701). On sait que les endocannabinoïdes comme l'anandamide et le 2-arachidonoylglycérol (2-AG) sont produits et libérés par les cellules immunitaires activées et qu'ils agissent aussi en tant que chimioattractants des cellules immunitaires, ce qui favorise ou dirige la réaction inflammatoire (714). D'un autre côté, les cannabinoïdes peuvent aussi supprimer la production de cytokines et de chimiokines proinflammatoires, et peuvent par conséquent avoir des applications thérapeutiques chez les maladies comportant une composante inflammatoire sous-jacente (714,715). Pour des renseignements sur d'autres maladies comportant une composante inflammatoire comme les arthrites ou la maladie intestinale inflammatoire, veuillez consulter la

section 4.7 et 4.8.8.2 du présent document.

4.8.7.1 Maladies inflammatoires de la peau (dermatite, psoriasis, prurit)

La peau possède un système endocannabinoïde (41). Les récepteurs CB₁ et CB₂ s'expriment dans un grand nombre de cellules cutanées, notamment les kératinocytes épidermiques, les nerfs cutanés et les fibres nerveuses, les cellules sébacées, les cellules myoépithéliales des glandes eccrines sudoripares et des conduits des glandes sudoripares, les mastocytes et les macrophages (716). Le système endocannabinoïde, et certaines voies de signalisations associées (p. ex. PPAR γ , TRPV1), semblent réguler l'équilibre entre la prolifération, la différenciation et l'apoptose des kératinocytes; ensemble, ces systèmes peuvent jouer un rôle dans l'homéostasie cutanée, mais aussi dans les maladies comme le psoriasis, qui est caractérisé par la prolifération et l'inflammation des kératinocytes (41,717,718,719).

Études précliniques et cliniques

Les résultats tirés d'études précliniques sur le rôle des cannabinoïdes dans la modulation des réactions allergiques cutanées sont partagés. Certaines études laissent entendre un rôle protecteur pour certains cannabinoïdes, alors que d'autres y voient un rôle antagoniste (examiné en (41)). Lors d'études cliniques, le prurit déclenché par l'histamine provoqué expérimentalement était diminué par l'administration périphérique du puissant agoniste du récepteur cannabinoïde CB₁/CB₂, HU-210, et les augmentations correspondantes du débit sanguin, de même que les poussées neurogènes médiées étaient atténuées (720). Lors d'une autre étude, le HU-210 appliqué sur la peau diminuait grandement la perception de douleur localisée chez les sujets humains après l'application de capsaïcine restreinte localement sur la peau et diminuait l'hyperalgésie thermique subséquente et l'allodynie au toucher sans effet psychomimétique (721). D'un autre côté, il existe aussi quelques rapports de cas d'urticaire de contact après une exposition à la fleur de cannabis, et on a également consigné une sensibilisation extrême au Δ^9 -THC et au cannabinoïde dans un modèle animal de dermatite de contact (722,723). Par conséquent, même s'il est possible que certains cannabinoïdes (p. ex. HU-210) puissent posséder une valeur thérapeutique dans le traitement de certaines affections cutanées (comme le psoriasis, le prurit et la dermatite), il est aussi possible que certains cannabinoïdes provoquent des réactions cutanées indésirables. Des études beaucoup plus approfondies sont nécessaires sur le sujet.

4.8.8 Troubles du système gastro-intestinal (syndrome du côlon irritable, maladie intestinale inflammatoire, hépatite, pancréatite, syndrome métabolique/obésité)

Des rapports historiques et anecdotiques laissent entendre que le cannabis a été utilisé pour traiter divers troubles gastro-intestinaux (p. ex. la diarrhée, l'inflammation et la douleur d'origine gastro-intestinale) (724,725,726).

Le système endocannabinoïde et les troubles gastro-intestinaux

L'expression des récepteurs CB₁ et CB₂ a été détectée dans le système nerveux entérique (neurones sensoriels entériques, fibres et terminaisons nerveuses), alors que l'épithélium du côlon, les lignées cellulaires de l'épithélium du côlon et les cellules pariétales de l'estomac chez l'humain ne semblent exprimer que le récepteur CB₁ (28,29). L'expression du récepteur CB₂ semble régulée de manière positive dans des parties du côlon chez les patients atteints de maladie intestinale inflammatoire (31). À l'opposé, l'expression et la localisation des enzymes de synthèse des endocannabinoïdes n'ont pas été bien établies (31). Toutefois, des études faites chez les animaux indiquent que les enzymes de dégradation des endocannabinoïdes, FAAH et MAGL peuvent être présentes dans le tractus gastro-intestinal (31). Par exemple, la FAAH s'exprime dans l'estomac, de même que dans le gros intestin et l'intestin grêle, mais a aussi été localisée dans le corps cellulaire du plexus myentérique (31). L'expression de la MAGL a été détectée dans les couches musculaires et muqueuses du duodénum et de l'iléon, de même que dans le côlon proximal et distal, et dans le corps des cellules nerveuses et des fibres nerveuses du système nerveux entérique (727). Il semble aussi y avoir une certaine variation régionale dans les taux d'endocannabinoïdes dans l'intestin; le 2-arachidonoylglycérol (2-AG) semble être plus abondant dans l'iléon que dans le côlon, alors que c'est le contraire pour l'anandamide (31). Les récepteurs CB₁ et CB₂ semblent s'exprimer dans le pancréas (30), alors que le récepteur CB₁, mais non le CB₂, s'exprime dans le foie dans des conditions normales (32,33).

Les cannabinoïdes semblent posséder de nombreuses fonctions dans le système digestif, notamment l'inhibition de la production d'acide gastrique, la motilité gastro-intestinale, la sécrétion et le transport ionique, ainsi que l'atténuation de la sensation viscérale et de l'inflammation (examiné en (31)). Des perturbations dans le niveau de diverses composantes du système endocannabinoïde ont été remarquées dans les modèles expérimentaux des troubles gastro-intestinaux, de même que dans des études cliniques (examiné en (31)). Les parties ci-dessous résument les renseignements portant sur les utilisations du cannabis et des cannabinoïdes dans le traitement de

divers troubles du système gastro-intestinal.

4.8.8.1 Syndrome du côlon irritable

Le syndrome du côlon irritable (SCI) est le trouble gastro-intestinal fonctionnel le plus couramment observé en médecine clinique (728). Il s'agit d'un spectre de troubles caractérisé par la présence de douleur abdominale chronique et/ou d'inconfort et de changements des habitudes intestinales (728,729). Les profils de symptômes peuvent être catégorisés en tant que diarrhée prédominante (D-SCI), constipation prédominante (C-SCI) et ensemble mixte (M-SCI) (729,730). Bien que la physiopathologie du SCI demeure imprécise, on pense que le trouble est provoqué par la dérégulation de l'axe cerveau-intestin suite à des facteurs de stress psychologiques ou environnementaux, ou à des facteurs de stress physiques comme l'infection ou l'inflammation et est caractérisé par une modification de la motilité intestinale, de même qu'une hypersensibilité viscérale (728,729). Il existe aussi des données récentes qui laissent entendre une association entre les modifications génétiques chez les gènes codants de certaines protéines du système endocannabinoïde (p. ex. *FAAH* et *CNRI*) et la physiopathologie du SCI (731,732,733).

Données précliniques

Quelques études précliniques ont été effectuées sur des modèles animaux de SCI à ce jour. Deux études ont utilisé la distension colorectale provoquée mécaniquement pour déclencher une réaction de douleur viscérale chez des rongeurs en tant que modèle d'hypersensibilité viscérale associée au SCI. Une étude chez le rat a démontré que l'injection intrapéritonéale de divers agonistes synthétiques des récepteurs cannabinoïdes inhibait les réactions liées à la douleur suite à la distension colorectale provoquée expérimentalement lorsqu'ils étaient administrés *avant* le stimulus expérimental (734). L'administration intraveineuse de différents agonistes synthétiques des récepteurs cannabinoïdes semblait aussi inhiber les réactions globales liées à la douleur suite à la distension colorectale provoquée expérimentalement chez le rat, de même que la souris, lorsqu'ils étaient administrés *après* le stimulus expérimental (735). Lors d'une autre étude, on a déclaré que l'administration sous-cutanée d'agonistes sélectifs du récepteur CB₁ ou CB₂ diminuait le transit rehaussé de l'intestin grêle observé dans un modèle de SCI post-inflammatoire chez la souris (736).

Données cliniques avec dronabinol

Il n'existe qu'une poignée d'études ayant examiné les effets des cannabinoïdes dans des modèles expérimentaux du SCI chez l'humain et chez les patients atteints de SCI.

Une étude à groupes parallèles, contrôlée par placebo, randomisée et à double insu examinait les effets du dronabinol sur le transit gastro-intestinal, le volume gastrique, la satiété et les symptômes postprandiaux dans un groupe de volontaires en santé (737). Une dose de 5 mg de dronabinol était associée à un retard important de la vidange gastrique chez les femmes, mais non chez les hommes (737). Aucune différence importante dans le transit de l'intestin grêle ou du côlon n'a été relevée entre les sujets qui avaient reçu le dronabinol ou le placebo dans un sexe comme dans l'autre (737). La dose de 5 mg de dronabinol a été utilisée, car une dose de 7,5 mg provoquait des effets secondaires intolérables chez plus de la moitié des sujets (737). Les effets indésirables associés à la consommation d'une dose de 5 mg de dronabinol comprenaient les étourdissements, l'assèchement de la bouche, un trouble de la concentration mentale et la nausée (737).

Une étude à groupes parallèles, contrôlée par placebo, randomisée et à double insu subséquente effectuée par le même groupe s'est penchée sur les effets du dronabinol sur la fonction sensorielle et motrice du côlon chez des volontaires en santé (738). L'administration d'une dose de 7,5 mg de dronabinol augmentait grandement la compliance du côlon, particulièrement chez les femmes, et diminuait la motilité et la pression phasique pré- et postprandiale du côlon (738). La compliance du côlon désigne le changement dans la capacité de dilatation du côlon suite à un changement dans la pression appliquée dans le côlon, et est utilisée pour mesurer les propriétés visco-élastiques du côlon, mais aussi en tant qu'indicateur d'activité motrice/contractile (738,739,740). Une baisse de la compliance est généralement associée à une sensation d'urgence des selles et à la diarrhée, alors qu'une hausse de la compliance est généralement associée à la constipation (739,741). Une augmentation de la compliance du côlon dans ce contexte pourrait indiquer un retour du côlon à une fonction adéquate. Contrairement aux résultats observés chez les études précliniques chez les rongeurs, le dronabinol augmentait la cote sensorielle de douleur, mais ne touchait pas la cote sensorielle de gaz, ni les seuils de la première sensation de gaz ou de la douleur pendant les distensions phasiques aléatoires provoquées expérimentalement (738).

Une étude à groupes parallèles, randomisée et à double insu s'est penché sur les effets de doses de plus en plus élevées de dronabinol sur la fonction sensorielle et motrice du côlon chez une population de patients

comptant principalement des femmes ayant reçu un diagnostic de SCI (SCI-C, SCI-D ou SCI-A; c.-à-d. *alternance* entre la diarrhée et la constipation) selon les critères Rome III (742). Seule la dose la plus élevée de dronabinol ayant été testée (5 mg) était associée à une augmentation légère, mais statistiquement significative de la compliance du côlon (742). De plus, l'effet sur la compliance du côlon semblait plus prononcé dans le sous-groupe de SCI-D/A, comparativement au groupe de SCI-C. Aucune différence importante n'a été observée sur le tonus du côlon jeûne ou postprandial après l'administration de toute dose de dronabinol. Toutefois, la dose de dronabinol la plus élevée (5 mg) était associée à une diminution statistiquement significative de l'indice de motilité du côlon proximal gauche, avec une tendance vers des indices de diminution de la motilité du côlon (742). Les effets du traitement étaient statistiquement significatifs sur le plan de l'indice de motilité du côlon proximal chez les patients atteints de SCI-D/A, mais non de SCI-C, et seulement à la dose la plus élevée (742). On n'a rapporté des différences statistiquement significatives entre les groupes de traitement sur les seuils de sensation et les cotes de sensation pour les gaz et la douleur au cours des distensions progressives provoquées expérimentalement (742). Les effets du génotype et de l'interaction de la dose de dronabinol sur les cotes de sensation des gaz et de la douleur, de même que sur les indices de motilité de jeûne proximal et de jeûne distal ont aussi fait l'objet d'une enquête. Les résultats de ces études pharmacogénétiques préliminaires soulèvent la possibilité que les effets du dronabinol sur la compliance du côlon et la motilité du côlon proximal puissent être influencés par des variations génétiques des gènes *FAAH* et *CNRI*, mais plus d'études sont nécessaires pour appuyer cette hypothèse (742).

Une étude à groupes parallèles, contrôlée par placebo, randomisée et à double insu subséquente chez une population composée principalement de patientes atteintes de SCI-D (critères de Rome III) a examiné davantage les interactions entre les gènes et le traitement sur la motilité du côlon chez ce sous-ensemble de patients atteints du SCI (743). Ni la dose de 2,5 mg de dronabinol b.i.d., ni celle de 5 mg b.i.d. n'avait d'effet statistiquement significatif sur le transit gastrique, de l'intestin grêle ou du côlon (743). Les effets sur le transit du côlon ont aussi fait l'objet d'un examen en tant que fonction de l'interaction génotype par traitement de la dose. Bien que le traitement à l'aide de dronabinol semble faire baisser le transit du côlon chez les sujets porteurs du polymorphisme *CNRI* rs806378 CT/TT, ces effets n'étaient pas statistiquement significatifs. On a rapporté que les effets indésirables ne différaient pas beaucoup entre les groupes de traitement.

4.8.8.2 Maladies inflammatoires de l'intestin (maladie de Crohn, colite ulcéreuse)

Les maladies intestinales inflammatoires (MII) comprennent la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse (744). La maladie de Crohn se caractérise par une inflammation intramurale inégale qui peut toucher n'importe quelle partie du tractus gastro-intestinal (745). Les symptômes comprennent les douleurs abdominales, la diarrhée et la perte de poids, ainsi que des symptômes systémiques de malaise, d'anorexie et/ou de fièvre (745). La maladie de Crohn peut provoquer une obstruction intestinale en raison de resserrements, de fistules ou d'abcès (745). La colite ulcéreuse se caractérise par une inflammation mucosale diffuse qui se limite au côlon (745). Les symptômes comprennent couramment la diarrhée sanglante, des douleurs abdominales de type colique, la sensation d'urgence des selles ou le ténésme (745). Les deux maladies sont associées à un risque accru équivalent de carcinomes du côlon (745).

Le système endocannabinoïde et les MII

On a relevé des changements du système endocannabinoïde dans le tractus gastro-intestinal de modèles expérimentaux des MII chez les animaux, de même que chez les patients atteints de MII (31,744). Ces changements comprennent ceux des taux d'endocannabinoïdes, des récepteurs cannabinoïdes et des enzymes de synthèse et de dégradation des endocannabinoïdes (28,31,744,746,747,748).

Données précliniques

Les expériences précliniques chez les modèles animaux des MII laissent entendre que les cannabinoïdes et les endocannabinoïdes pourraient limiter l'inflammation intestinale et la gravité de la maladie au moyen de l'activation des récepteurs CB (749,750,751,752,753,754).

Colite aiguë

Les souris porteuses d'une délétion génétique du récepteur CB₁ éprouvaient une réaction inflammatoire du côlon plus intense (749) après l'administration rectale d'acide dinitrobenzène sulfonique (ADNBS), une méthode établie de provoquer un phénotype aigu de type colite chez la souris (755). À l'opposé de la souris de type sauvage, un examen histologique du côlon de souris déficientes en CB₁ traitées à l'aide d'ADNBS a

révélé une perturbation de la structure épithéliale avec une nécrose hémorragique importante et une infiltration de neutrophiles dans la muqueuse avec une inflammation aiguë qui s'étendait dans la sous-muqueuse et la couche musculaire (749). Le blocage pharmacologique du récepteur CB₁ chez les souris de type sauvage a produit des effets semblables accompagnés d'un épaissement de la paroi intestinale, des infiltrats inflammatoires et une augmentation de la taille des follicules lymphoïdes associés à l'adhérence aux tissus environnants (749). De plus, contrairement à la souris déficiente en CB₁, la souris de type sauvage a conservé un poids corporel beaucoup plus élevé suite au traitement à l'aide d'ADNBS (749). Le traitement de la souris de type sauvage à l'aide du puissant agoniste synthétique des récepteurs CB₁ et CB₂, HU-210, avant et après l'agression de l'ADNBS diminuait grandement la réaction inflammatoire macroscopique du côlon (749). Les souris porteuses d'une délétion génétique de l'enzyme FAAH présentaient aussi une réaction inflammatoire atténuée suite à l'ADNBS, comparativement aux individus sauvages (749).

Une étude analogue a déterminé que les souris déficientes en récepteur CB₁ et CB₂ et celles doublement déficientes en récepteur CB₁/CB₂ présentaient une plus grande étendue d'inflammation du côlon, une perte accrue d'architecture de la crypte, une hyperémie/un œdème accru et un degré d'infiltration de cellules inflammatoires plus élevé comparativement aux souris de type sauvage après avoir provoqué une colite aiguë à l'aide d'acide trinitrobenzène sulfonique (ATNBS) (753). Toutes les trois souches déficientes présentaient une grave colite transmurale, avec une grave perte d'épithélium, un épaissement de la paroi intestinale et des infiltrats inflammatoires, comparativement aux souris de type sauvage (753). La délétion génétique de l'un des récepteurs CB ou des deux était aussi associée à des taux beaucoup plus élevés d'ARNm de diverses cytokines pro-inflammatoires par rapport aux souris de type sauvage chez les souris traitées à l'aide d'ATNBS (753).

La colite aiguë provoquée par l'ATNBS chez les souris était associée à une régulation positive importante des taux d'ARNm du récepteur CB₂ dans le côlon proximal et distal des souris traitées (756). L'administration intra-péritonéale d'agonistes du récepteur CB₂ avant et après la colite provoquée par l'ATNBS était associée à une diminution des lésions macroscopiques (p. ex. diminution de l'ulcération, diminution des adhésions du côlon et diminution du raccourcissement du côlon) (756). Par opposé, l'administration d'un antagoniste du récepteur CB₂ aggravait la colite provoquée par l'ATNBS (756).

Colite aiguë et cannabidiol

L'injection intra-péritonéale de cannabidiol (5 à 10 mg/kg) avant la colite aiguë provoquée par l'ADNBS était associée à une grande atténuation de la perte de poids corporel causée par l'ADNBS (757). Le cannabidiol (CBD) diminuait aussi le rapport de poids frais / longueur du côlon du tissu inflammatoire du côlon, un indicateur de la gravité et de l'étendue de la réaction inflammatoire (757). De plus, le CBD (5 à 10 mg/kg) diminuait grandement les lésions macroscopiques associées à l'administration de l'ADNBS (œdème léger, hyperémie et petites adhésions intestinales), ainsi que les lésions microscopiques (érosion de l'épithélium, et infiltration mucosale et sous-mucosale des cellules inflammatoires avec œdème) (757). En dernier lieu, le traitement à l'aide de CBD atténuait grandement les augmentations relevées de certains marqueurs biologiques associés à l'inflammation et au stress oxydatif, et atténuait aussi les augmentations relevées dans les niveaux d'anandamide et de 2-AG dans le côlon (757).

Une autre étude a rapporté que le traitement préalable intra-péritonéal (10 mg/kg) ou intra-rectal (20 mg/kg) à l'aide de CBD, une fois de plus administré *avant* l'induction de la colite par ATNBS, a entraîné une grande amélioration du score de la colite et une baisse de l'activité de la myéloperoxydase (une mesure de l'accumulation de neutrophiles dans le tissu du côlon) (758). Aucune différence de ce genre n'a été relevée pour le CBD administré par voie orale. Un examen histologique du tissu du côlon a aussi révélé une diminution de la destruction de la muqueuse épithéliale, une diminution de l'épaisseur du côlon et une baisse de l'infiltration d'immunocytes, comparativement aux souris traitées par excipient (758). Contrairement à l'étude menée par Borrelli (757), aucune différence du poids corporel n'a été relevée entre les souris traitées par excipient et celles traitées à l'aide de CBD après l'apparition d'une colite (758).

Les effets des injections intra-péritonéales de THC, de CBD et d'une combinaison de THC et de CBD sur la colite aiguë provoquée par l'ATNBS chez le rat ont fait l'objet d'une enquête (754). Lors d'une expérience, un traitement à l'aide de 10 mg/kg de THC seul, un traitement combiné à l'aide de 5 mg/kg de THC et de 10 mg/kg de CBD, ou une combinaison de 10 mg/kg de THC et 10 mg/kg de CBD, ou de sulfasalazine seule a été associé à une baisse statistiquement significative du score de lésions macroscopiques (SLM) (754). Le SLM est une échelle linéaire qui mesure l'étendue des lésions macroscopiques du côlon et comprend des

marqueurs comme la présence ou l'absence d'hyperémie, l'ulcération, l'inflammation, des adhésions, la longueur des lésions et la diarrhée (754). De plus, le traitement des rats (atteints de colite provoquée expérimentalement) à l'aide de CBD seulement ne touchait pas le poids corporel. Toutefois, le traitement à l'aide de 5 ou 20 mg/kg de THC seul ou une combinaison de 10 mg/kg de THC et de 10 mg/kg de CBD a entraîné une diminution importante du gain de poids corporel chez les rats atteints de colite provoquée expérimentalement comparativement au groupe témoin (754). L'activité de la myelopéroxydase, une mesure de l'inflammation, était grandement diminuée chez les rats traités à l'aide de CBD et chez les rats traités à l'aide de 10 ou de 20 mg/kg de THC ou 5 mg/kg de CBD (754). Le traitement à l'aide de 10 mg/kg de CBD, de 10 mg/kg de THC et de 10 mg/kg de CBD et à l'aide de sulfasalazine seule était aussi associé à une baisse des perturbations de la motilité du côlon provenant de la colite provoquée par l'ATNBS (754).

Dans un modèle expérimental différent sur la souris atteinte de colite aiguë, l'agoniste sélectif du récepteur CB₁, l'ACEA, et l'agoniste synthétique sélectif du récepteur CB₂, le JWH-133, lorsqu'injecté de manière intra-péritonéale avant et après l'agression du côlon, diminuait grandement le gain de poids du côlon, le rétrécissement du côlon, le score de lésions inflammatoires du côlon et la diarrhée (751).

L'inhibition de l'enzyme de dégradation du 2-AG, le monoacylglycérol lipase (MAGL), chez la souris par administration intra-péritonéale d'un inhibiteur du MAGL *avant* l'induction d'une colite aiguë par ATNBS était associée à une baisse des modifications macroscopiques et histologiques du côlon, ainsi qu'une baisse de l'expression de cytokines pro-inflammatoires dans le côlon (759). L'inhibition du MAGL était aussi associée à une diminution de l'inflammation systémique et centrale reliée à la colique dans le foie et le SNC (759). L'administration conjointe d'antagonistes sélectifs du récepteur CB₁ ou CB₂ éliminait complètement l'effet protecteur dans le côlon accordé par l'inhibition du MAGL et inversait en partie les effets protecteurs anti-inflammatoires associés à l'inhibition du MAGL dans le foie (759).

Colite chronique

L'administration intra-péritonéale de l'agoniste synthétique sélectif du récepteur CB₂, JWH-133, a grandement atténué la perte de poids corporel associée à la colite, l'inflammation, l'infiltration de leucocytes et les lésions des tissus dans un modèle de colite chronique spontanée chez la souris (760). Cet agoniste sélectif du récepteur CB₂ diminuait aussi la prolifération de cellules T, augmentait l'apoptose des cellules T et augmentait le nombre de mastocytes et de cellules muqueuses (760).

Iléite

L'effet du cannabichromène sur l'hypermotilité provoquée par l'inflammation dans un modèle d'iléite intestinale chez la souris a fait l'objet d'une étude (761). L'iléite se caractérise par des perturbations de la muqueuse, l'infiltration de lymphocytes dans la sous-muqueuse, une augmentation de l'activité myelopéroxydase et une perméabilité vasculaire (761). L'administration de cannabichromène (15 mg/kg IP) après une inflammation intestinale provoquée par l'huile de croton était associée à une diminution de l'expression de l'ARNm des récepteurs CB₁ et CB₂ dans le jéjunum, mais non dans l'iléon (761). Le cannabichromène n'a pas semblé toucher le transit gastro-intestinal, la propulsion du côlon ou le transit intestinal global chez les souris intraitées, mais a diminué la motilité intestinale chez les souris traitées à l'aide d'huile de croton aux doses de 10 et de 20 mg/kg IP (761). Le cannabichromène a aussi inhibé les contractions de l'iléon, isolé des souris de contrôle et de celles traitées à l'aide d'huile de croton, provoquées par l'acétylcholine ainsi que par la stimulation du champ électrique *in vitro* dans de manière statistiquement significative et liée à la dose (761). L'effet inhibitoire du cannabichromène semblait indépendant des récepteurs cannabinoïdes (761).

Études cliniques avec le THC

Une étude croisée, contrôlée par placebo, randomisée et à double insu portant sur les effets de 5 et de 10 mg de Δ^9 -THC sur la sensibilité viscérale a rapporté que le Δ^9 -THC ne modifiait pas la perception rectale normale par rapport à la distension provoquée expérimentalement, ni les seuils sensoriels d'inconfort après la stimulation sigmoïde comparativement au placebo chez les témoins en santé ou les patients atteints de MII (762). Les auteurs ont toutefois souligné une partialité dans les critères de sélection des patients qui pourrait avoir expliqué le manque d'effet apparent.

Enquêtes et études cliniques avec le cannabis

Les conclusions tirées d'une enquête transversale auprès de 291 patients atteints de MII (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse) laissaient entendre que la grande majorité de ces patients avaient déclaré utiliser le cannabis pour soulager les douleurs abdominales et pour augmenter leur appétit (157). Contrairement aux patients atteints de la maladie de Crohn, une proportion plus élevée de patients atteints de colite ulcéreuse avait déclaré utiliser le cannabis pour soulager les symptômes diarrhéiques (157). En général, les patients ont déclaré être plus susceptibles d'utiliser le cannabis pour soulager leurs symptômes s'ils avaient des antécédents de chirurgie abdominale, d'utilisation chronique d'analgésiques, d'utilisation de médecine alternative/complémentaire et un score plus faible du SIBDQ (Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) (157). Les patients atteints de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn ont déclaré utiliser le cannabis pour améliorer leur niveau de stress et de sommeil (157). La durée moyenne de l'utilisation de cannabis (actuelle ou précédente) était de sept ans. La plupart des consommateurs de cannabis déclaraient en consommer une fois par mois ou moins, mais 16 % d'entre eux ont déclaré consommer du cannabis une ou plusieurs fois par jour (157). La grande majorité (77 %) des utilisateurs a déclaré fumer le cannabis en tant que joint sans tabac, 18 % des utilisateurs le fumaient avec du tabac, 3 % utilisaient une pipe à eau et 1 % déclaraient une ingestion orale (157). Environ le tiers des patients dans cette étude ont déclaré d'importants effets secondaires associés à la consommation de cannabis, comme la paranoïa et l'anxiété, de même que des palpitations. D'autres effets secondaires couramment rapportés comprenaient un sentiment de « high », l'assèchement de la bouche, la somnolence, la perte de mémoire, les hallucinations et la dépression (157).

Une étude rétrospective d'observation auprès de 30 patients atteints de la maladie de Crohn a examiné l'activité de la maladie, l'utilisation de médicaments, le besoin d'intervention chirurgicale et d'hospitalisation avant et après la consommation de cannabis (248). La durée moyenne de la maladie était de 11 ans (intervalle : 1 à 41 ans). Vingt patients souffraient d'inflammation de l'iléon terminal, cinq patients présentaient une inflammation de l'iléon proximal et huit patients étaient atteints de la maladie de Crohn du côlon. L'indication en matière de cannabis était l'absence de réaction au traitement conventionnel chez la plus grande partie des patients et une douleur réfractaire chronique chez la plupart des autres patients (248). La plupart des patients fumaient le cannabis en tant que joints (0,5 g de cannabis/joint), quelques-uns inhalaient la fumée à travers l'eau, et un patient consommait le cannabis de manière orale (248). Parmi ceux qui fumaient le cannabis, la plupart des patients fumaient d'un à trois joints par jour. Un patient fumait sept joints par jour. La durée d'utilisation moyenne de cannabis était de deux ans (intervalle : 2 mois à 9 ans). Tous les patients déclaraient que la consommation de cannabis avait un effet positif sur l'activité de leur maladie (248). Les scores obtenus en matière d'indice de Harvey-Bradshaw (un indice de l'activité de la maladie de Crohn) étaient beaucoup plus faibles après l'utilisation de cannabis, et l'utilisation d'autres médicaments (p. ex. 5-AAS, corticostéroïdes, thiopurine, méthotrexate et antagoniste du TNF) semblait aussi grandement diminuée après avoir utilisé le cannabis (248). L'étude était limitée par son concept et sa petite taille.

Un essai préliminaire d'observation, ouvert et prospectif comportant un seul groupe composé de 13 patients atteints de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse a signalé que le traitement à l'aide de cannabis inhalé au cours d'une période de trois mois améliorait la qualité de vie des sujets, entraînait une augmentation statistiquement significative du poids des sujets et améliorait l'indice clinique d'activité de la maladie chez les patients atteints de maladie de Crohn (189). Les patients signalaient une amélioration statistiquement significative dans leur perception de leur état de santé général, leur capacité d'effectuer des activités quotidiennes et leur capacité à maintenir une vie sociale (189). Les patients ont aussi signalé une diminution statistiquement significative de la douleur physique, ainsi qu'une amélioration de la souffrance mentale (189). Aucun événement indésirable grave n'a été relevé. Les limites de l'étude comprenaient le concept de l'étude, la partialité de sélection des sujets, l'absence de groupe témoin et d'un placebo adéquats, le faible nombre de sujets et l'incapacité d'établir un effet de dose-réponse (189).

Remarque : En ce qui a trait aux sections 4.8.8.3, 4.8.8.4 et 4.8.8.5 ci-dessous, aucune étude clinique sur le rôle du cannabis dans le traitement de ces troubles n'a été réalisée à ce jour.

4.8.8.3 Maladies du foie (hépatite, fibrose, stéatose, lésion de reperfusion de l'ischémie, encéphalopathie hépatique)

Les récepteurs CB₁ s'expriment à de faibles taux dans tout le foie, les hépatocytes, les cellules stellaires et les cellules de l'endothélium vasculaire hépatique, mais on a détecté une expression du récepteur CB₁ plus élevée dans le contexte de maladies comme le carcinome hépatocellulaire et la cirrhose biliaire primitive (examiné en (763)). Les récepteurs CB₂ sont indétectables dans le foie normal, mais tout comme les récepteurs CB₁, ils sont régulés de façon positive dans des conditions pathologiques; celles-ci comprennent la stéatose hépatique non alcoolique (SHNA), la fibrose du foie, le foie en cours de régénération et dans le carcinome hépatocellulaire (examiné en (763)). Les augmentations des taux des endocannabinoïdes, l'anandamide et le 2-AG, dans le foie semblent varier selon la condition physiopathologique dont il est question (33).

Stéatose et fibrose

Des preuves grandissantes laissent entendre un rôle important pour le système endocannabinoïde dans la physiopathologie d'une multitude de maladies touchant le foie (33). En général, les récepteurs CB₁ et CB₂ semblent jouer des rôles *opposés* dans le foie; l'activation des récepteurs CB₁ entraîne la progression et l'aggravation de la stéatose alcoolique et métabolique, de la fibrogenèse du foie et de la défaillance circulatoire associées à la cirrhose, alors que la stimulation des récepteurs CB₂, en général, semble conférer des effets bénéfiques en matière de stéatose hépatique alcoolique, d'inflammation hépatique, des lésions du foie, de régénération du foie et de fibrose (examiné en (33), consulter aussi (249,250,251,764)). À l'opposé, l'antagonisme du récepteur CB₁ semble atténuer la fibrose hépatique dans les modèles animaux en interférant avec la production de plusieurs médiateurs profibrotiques, pro-inflammatoires, ainsi qu'anti-inflammatoires sécrétés dans le foie au cours de lésions hépatiques chroniques et du processus de guérison (249,765).

Des études *in vitro* indiquent que le CBD peut aussi jouer un rôle protecteur en atténuant la fibrose du foie provoquée par des lésions hépatiques aiguës ou par l'exposition chronique à l'alcool (766). Le CBD a déclenché, de manière liée à la dose, l'apoptose de cellules stellaires hépatiques cultivées activées ayant été isolées du foie de rats exposés de façon chronique à une alimentation riche en éthanol (766). On juge que l'activation des cellules stellaires hépatiques après des lésions hépatiques constitue un événement cellulaire clé qui sous-tend la fibrogenèse hépatique (766). De plus, le CBD favorisait, de manière liée à la dose, l'apoptose sélective des cellules stellaires hépatiques activées, mais non les cellules stellaires hépatiques témoins, ni les hépatocytes primaires en déclenchant un stress cellulaire associé au réticulum endoplasmique menant à l'apoptose; cet effet était indépendant de l'activation des récepteurs CB (766).

Lésion de reperfusion de l'ischémie et encéphalopathie hépatique

Les études précliniques indiquent aussi un rôle protecteur pour le CBD en matière d'ischémie hépatique/lésion de reperfusion et d'encéphalopathie hépatique chez la souris et le rat (767,768,769). Le traitement préalable de la souris à l'aide de 3 ou 10 mg/kg de poids corporel de cannabidiol (IP) 2 h avant l'induction d'une reperfusion de l'ischémie dans le foie atténuait les élévations sériques de transaminase de manière liée à la dose à 2 et 6 h suivant la reperfusion, comparativement au témoin (767). Le CBD administré immédiatement après l'induction de l'ischémie ou 90 min après la reperfusion atténuait tout de même les lésions hépatiques mesurées 6 h après la reperfusion, mais à un degré moindre que lorsqu'il était administré avant l'induction de lésion de reperfusion de l'ischémie (767). Le traitement préalable à l'aide de CBD diminuait aussi grandement les signes de nécrose de coagulation observés 24 h après la reperfusion de l'ischémie, atténuait grandement l'apoptose des cellules hépatiques, diminuait grandement l'expression de chimiokines et de cytokines pro-inflammatoires, atténuait l'infiltration de neutrophiles dans le site de la lésion, et diminuait l'expression des marqueurs de lésions cellulaires et des tissus (767). Des résultats bénéfiques semblables ont été signalés dans un modèle de lésion de reperfusion de l'ischémie chez le rat lors d'une étude différente, toutefois le CBD (5 mg/kg IV) était administré *après* la lésion de reperfusion de l'ischémie (768). Le traitement de CBD a entraîné d'importantes diminutions dans les taux sériques de transaminase, la peroxydation des lipides hépatiques et l'atténuation de divers marqueurs de lésions cellulaires ou des tissus associés à la reperfusion de l'ischémie (768). L'administration de Δ^8 -tétrahydrocannabivarin (3 ou 10 mg/kg, IP) 2 h *avant* l'induction de la lésion de reperfusion de l'ischémie hépatique atténuait, de façon liée à la dose, les élévations sériques de transaminase 2 et 6 h après la

reperfusion, comparativement au témoin (770). L'administration du Δ^8 -tetrahydrocannabivarin après l'ischémie atténuait, quoique dans une moindre mesure, la lésion hépatique mesurée 6 h après la reperfusion (770). Le traitement préalable à l'aide de Δ^8 -tétrahydrocannabivarin diminuait aussi grandement l'étendue de la nécrose de coagulation dans le foie, atténuait l'infiltration de neutrophiles, baissait l'expression de chimiokines et de cytokines hépatiques pro-inflammatoires, diminuait les taux hépatiques des marqueurs de stress oxydatif et baissait le degré de mort cellulaire des hépatocytes après la lésion de reperfusion de l'ischémie (770).

L'administration intra-péritonéale de CBD (5 mg/kg, IP) améliorait les fonctions neurologiques, locomotrices et cognitives dans un modèle d'encéphalopathie hépatique fulminante chez la souris (769). Le CBD atténuait aussi le degré d'astroglie, mais ne touchait pas l'étendue et la gravité des lésions nécrotiques dans le foie (769). Le CBD rétablissait l'ensemble des taux de 5-HT dans le cerveau, de même que les taux des marqueurs de la fonction hépatique (ammoniac, bilirubine, AST, ALT) chez les souris touchées (769).

4.8.8.4 Syndrome métabolique, obésité, diabète

Le système endocannabinoïde et le métabolisme de l'énergie

De plus en plus de données probantes laissent entendre que le système endocannabinoïde joue un rôle important dans la régulation de l'équilibre énergétique; le dérèglement du système est associé au développement d'un syndrome métabolique et d'obésité, et peut aussi augmenter le risque de développer une athérosclérose et le diabète de type 2 (11,17,771). Les études précliniques effectuées dans des modèles animaux d'obésité et les études cliniques effectuées auprès d'humains obèses signalent une augmentation du tonus endocannabinoïde dans le tissu adipeux, le foie, le pancréas et dans l'hypothalamus, comparativement aux témoins (772).

La régulation de l'équilibre énergétique par le système endocannabinoïde semble se manifester au niveau central (dans le SNC, particulièrement dans l'hypothalamus) et périphérique dans de nombreux organes comme le tissu adipeux blanc, les muscles squelettiques, le pancréas, le foie et l'intestin grêle (11,17,771,773). En général, l'hyperactivité du système endocannabinoïde est associée à une augmentation de la consommation d'éléments nutritifs, à un rehaussement des réserves d'énergie et à une diminution des dépenses en énergie médiées par le mécanisme central et le mécanisme périphérique (17). Le tonus endocannabinoïde semble modulé par les hormones et les peptides, notamment la leptine, l'insuline, la gréline et les corticostéroïdes (17). Les endocannabinoïdes, quant à eux, semblent moduler la libération de neurotransmetteurs et de neuropeptides comme les opioïdes, la sérotonine et le GABA, qui jouent un rôle dans la régulation de l'appétit, principalement par l'entremise de mécanismes centraux (774).

Données précliniques

Le THC et le rôle du récepteur CB₁

Lors d'études précliniques in vitro, le THC inhibait grandement la lipolyse de base et déclenchée par la catécholamine dans une lignée cellulaire adipocyte différenciée chez la souris de manière liée à la concentration, et a provoqué une accumulation de gouttelettes lipidiques liée à la dose dans ces cellules (23). Chez la souris, l'activation du récepteur CB₁ a entraîné l'augmentation de la synthèse d'acides gras de novo dans le foie et a augmenté la formation et les réserves de triglycérides dans le tissu adipeux (11,775,776,777). Chez le rat, la stimulation centrale du récepteur CB₁ était associée au développement d'une résistance du tissu hépatique et adipeux à l'insuline (772). Les souris dépourvues d'une expression génique globale du récepteur CB₁, étaient hypophages et étaient plus maigres que les souris de type sauvage peu importe l'alimentation, présentaient des concentrations plasmatiques d'insuline moins élevées, n'ont pas développé de résistance à l'insuline ou d'obésité provoquée par l'alimentation et présentaient une sensibilité accrue à la leptine (391,775,778). Chez la souris, la délétion ciblée du récepteur CB₁ dans les neurones projecteurs du cerveau antérieur de l'hypothalamus, dans le noyau du tractus solitaire et la délétion partielle dans les neurones sympathiques était associée à un phénotype maigre et à une résistance à l'obésité provoquée par l'alimentation, ainsi qu'à des augmentations dans les concentrations plasmatiques de leptine, d'insuline, de glucose, d'acides gras libres et de triglycérides; ces effets provenaient d'une augmentation de l'oxydation et de la thermogénèse des lipides en raison d'un tonus sympathique accru et d'une baisse en absorption

d'énergie (779). De manière semblable, la délétion partielle ciblée du gène récepteur CB₁ dans l'hypothalamus de la souris adulte a entraîné une baisse importante du gain de poids corporel déclenchée par une augmentation des dépenses d'énergie plutôt qu'une baisse de la consommation d'aliments (777).

La délétion ciblée du gène récepteur CB₁ dans le foie de la souris est associée au développement d'une obésité provoquée par l'alimentation, mais à la rétention de la sensibilité au glucose, à l'insuline et à la leptine, ainsi qu'à des indices des lipides, alors que la réexpression hépatique ciblée du gène récepteur CB₁ chez la souris déficiente en gène récepteur CB₁ était associée à l'intolérance au glucose et à la résistance à l'insuline en réaction à une alimentation riche en matières grasses, mais en maintenant un poids corporel adéquat (780,781). Les études faites sur les antagonistes/agonistes inverses du CB₁ laissent fortement entendre que l'antagonisme/agonisme inverse du récepteur CB₁ est associé à un apport calorique plus faible, à une perte de poids, à une amélioration ou à un renversement de la stéatose hépatique, et au rétablissement de la sensibilité à l'insuline et au glucose, de même que des indices des lipides normaux dans divers modèles animaux d'obésité provoquée par l'alimentation (391,782,783,784,785,786,787,788). Les études cliniques effectuées avec l'antagoniste du CB₁, le rimonabant, ont grandement appuyé les données obtenues d'études animales (789,790,791,792,793,794,795).

Ensemble, les conclusions ci-dessus laissent entendre un rôle important pour le récepteur CB₁, tant de manière centrale que périphérique, dans la régulation de l'équilibre énergétique; la stimulation du récepteur CB₁ favorise les réserves d'énergie et la lipogénèse, alors que l'antagonisme du récepteur CB₁ provoque l'effet contraire. En lien avec ces résultats, il est connu que le cannabis et les cannabinoïdes d'ordonnance (dronabinol, nabilone) augmentent l'appétit et le poids corporel, et ont été utilisés cliniquement pour traiter l'anorexie-cachexie associée au VIH/SIDA, et possiblement la cachexie associée au cancer (consulter la section 4.3.1 et 4.3.2). Pourtant, il est curieux de constater que malgré ces effets bénéfiques sur le poids corporel dans les troubles cliniques, de nombreuses études n'ont toujours pas réussi à trouver un lien entre l'embonpoint/obésité et la consommation de cannabis dans la population générale (796,797). En fait, selon une analyse transversale de deux études épidémiologiques américaines, la prévalence d'obésité semblait beaucoup plus faible chez les consommateurs de cannabis que chez les non-consommateurs, et la proportion de personnes obèses semblait aussi baisser en fonction de la fréquence d'utilisation du cannabis (797).

Rôle du récepteur CB₂

Le récepteur CB₂ semble aussi jouer un rôle important dans l'équilibre énergétique (798). Les études précliniques faites chez la souris indiquent que le récepteur CB₂ s'exprime dans le tissu adipeux de l'épididyme chez les souris maigres, et les niveaux de ce récepteur semblent augmenter dans les fractions cellulaires non-parenchymateuses du tissu adipeux et du foie chez les souris génétiquement obèses ou les souris de type sauvage nourries à l'aide d'une alimentation riche en matières grasses (798). De plus, l'administration générale d'un agoniste sélectif du récepteur CB₂ aux souris maigres ou obèses, ou l'exposition de coussins adipeux de culture au même agoniste était associée à une régulation positive d'un sous-ensemble de gènes liés à l'inflammation dans le tissu adipeux, mais non dans le foie (798). À l'inverse, l'administration d'un antagoniste sélectif du CB₂ diminuait l'inflammation dans le tissu adipeux, ainsi que dans le foie des animaux obèses (798). Lorsqu'elles étaient soumises à une alimentation riche en matières grasses, les souris à qui le récepteur CB₂ manquait présentaient une évolution du poids corporel plus lente et étaient plus sensibles à l'insuline que les souris de type sauvage (798). Les souris déficientes en CB₂ recevant une alimentation riche en matières grasses présentaient une stéatose hépatique minimale comparativement aux souris de type sauvage (798). Les souris déficientes en expression du récepteur CB₂ présentaient aussi une consommation accrue d'aliments et une augmentation du poids corporel comparativement aux souris de type sauvage (799). Les souris déficientes en récepteur CB₂ n'ont développé aucune résistance à l'insuline et ont présenté une absorption du glucose rehaussée stimulée par l'insuline dans les muscles squelettiques (799). Ensemble, ces résultats laissent entendre un rôle important et complexe pour le récepteur CB₂ dans l'équilibre énergétique et l'obésité, bien que des études approfondies soient nécessaires pour mieux saisir ce rôle.

Autres cannabinoïdes

Le Δ^9 -tétrahydrocannabivarin (THCV) pur administré IP (3 mg/kg, 10 mg/kg ou 30 mg/kg) chez la souris inhibait l'alimentation et diminuait grandement le gain de poids corporel, mais cet effet semblait bloqué lorsque l'on utilisait un extrait végétal contenant du Δ^9 -THCV ainsi que du Δ^9 -THC (92). L'inclusion de cannabidiol dans l'extrait végétal afin d'atténuer les effets hyperphagiques proposés du THC dans le cadre de cette étude a entraîné une tendance vers une baisse de la consommation d'aliments chez les souris traitées, mais l'effet n'a pas atteint une importance statistique (92). Les rats maigres ou obèses à qui l'on a injecté un

extrait de cannabis (un jour sur deux pendant 28 jours) contenant un ratio THC : CBN : CBD de 1 : 1,2 : 0,4 (5 mg/kg de Δ^9 -THC) présentaient une diminution importante en poids corporel pendant la période d'étude, mais le traitement à l'aide d'extrait de cannabis n'était associé à aucun changement des taux d'insuline ou de glucose (800).

4.8.8.5 Maladies du pancréas (diabète, pancréatite)

Bien qu'il semble y avoir une absence générale de consensus ainsi que des renseignements insuffisants par rapport à l'expression, la distribution et la fonction exactes des diverses composantes du système endocannabinoïde dans le pancréas entre les diverses espèces, le pancréas semble posséder quelques éléments individuels du système endocannabinoïde, et dans certains cas, un grand nombre d'entre eux (774,801,802).

Fonction du système endocannabinoïde dans le pancréas

Deux études réalisées à l'aide de cellules des îlots pancréatiques de source humaine primaire laissent entendre que les récepteurs CB₁ et CB₂ s'expriment dans ces cellules, et que la stimulation du récepteur CB₁ est associée à la sécrétion d'insuline et de glucagon, alors que la stimulation du récepteur CB₂ est associée à la hausse ou à la baisse de la sécrétion d'insuline (801,803) (aussi examiné en (774)). Plus récemment, l'endocannabinoïde 2-arachidonoylglycérol (2-AG) contribuait à la régulation de la sécrétion d'insuline et de glucagon dans le pancréas humain (802).

L'administration intramusculaire de la résine de cannabis (contenant 6,3 % de Δ^9 -THC, 3,2 % de cannabidiol et 1,9 % de cannabinoïl) en doses croissantes (Δ^9 -THC à 2,5, 5 et 10 mg/kg) chez le chien était associée à une augmentation croissante des concentrations plasmatiques du glucose, qui ont atteint des valeurs maximales 90 minutes suivant l'administration, puis sont revenues aux niveaux de référence 180 minutes suivant l'administration (804). L'injection d'anandamide ou d'un agoniste sélectif du récepteur CB₁ chez le rat était associée à une intolérance aiguë au glucose, alors que l'administration d'un agoniste inverse du récepteur CB₁ atténuait cet effet (805). Chez l'humain, l'injection intraveineuse de 6 mg de Δ^9 -THC à des volontaires mâles non obèses en santé était associée à une défaillance aiguë de la tolérance au glucose après un test de provocation au glucose, sans modification des concentrations plasmatiques d'insuline (806).

Données de l'enquête

Une étude transversale comptant 10 896 adultes âgés de 20 à 59 ans qui participaient au National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES), un échantillon représentatif de la population des É.-U. à l'échelle nationale, a déterminé que l'utilisation du cannabis était associée de manière indépendante à une baisse de la prévalence du diabète sucré et que les consommateurs de cannabis étaient moins susceptibles de contracter le diabète sucré que les non-consommateurs (807). La prévalence la plus basse de diabète sucré a été observée chez les consommateurs actuels occasionnels, mais les grands consommateurs actuels ainsi que les anciens consommateurs présentaient aussi une prévalence plus basse de diabète sucré que les non-consommateurs (807). En raison de limites présentes dans la méthodologie de l'étude (p. ex. nature transversale de l'étude, biais d'auto-sélection et manque d'uniformité dans la méthode d'échantillonnage), ainsi que la possibilité de facteurs de confusion supplémentaires et non contrôlés, les auteurs indiquent qu'il est toujours impossible de conclure que l'utilisation du cannabis n'entraîne pas le diabète sucré, ni qu'on devrait considérer le cannabis en tant que traitement pour ce trouble (807).

Le cannabis, le système endocannabinoïde et la pancréatite aiguë et chronique

La consommation de cannabis aigu et intense a été reliée à l'apparition de pancréatite aiguë (253,254,255,256). La pancréatite aiguë est un trouble possiblement mortel causant l'inflammation, la mort cellulaire et des interactions neuro-immunitaires complexes; la gestion de la pancréatite chronique demeure difficile sur le plan clinique et sans remède définitif, les mesures de soutien constituant le seul traitement disponible (808,809). On a rapporté que le tissu pancréatique isolé des patients atteints de pancréatite *aiguë* possédait une régulation positive des récepteurs CB₁ et CB₂ dans les acini et les conduits, ainsi que des concentrations élevées de l'anandamide endocannabinoïde, mais non du 2-AG (808). Lors d'une étude subséquente, on a consigné une augmentation des niveaux d'expression des récepteurs CB₁ et CB₂, ainsi qu'une baisse des niveaux des endocannabinoïdes (anandamide et 2-AG) dans les échantillons de tissus isolés de patients atteints de pancréatite *chronique* comparativement aux tissus pancréatiques tirés de sujets en santé (809). De plus, contrairement aux conclusions obtenues concernant la pancréatite aiguë (808), les tissus isolés des patients atteints de pancréatite chronique semblaient présenter des concentrations moins élevées

d'anandamide et de 2-AG (809). L'activation des récepteurs CB₁ et CB₂ chez les cellules stellaires pancréatiques obtenues à partir de pancréatite chronique était aussi associée à l'induction d'un phénotype des cellules quiescentes, ainsi qu'à la régulation négative d'une production de protéines de la matrice extracellulaire, de même que d'une production de cytokine inflammatoire (809).

Données précliniques et pancréatite aiguë ou chronique

Il n'existe qu'une poignée de rapports sur les effets des cannabinoïdes dans les modèles d'expérimentation animale sur la pancréatite aiguë ou chronique, et les résultats de ces rapports sont contradictoires. Par conséquent, l'utilisation de cannabinoïdes dans le traitement de la pancréatite aiguë ou chronique demeure imprécise. Les renseignements obtenus des études animales précliniques sont résumés ci-dessous.

Des augmentations des concentrations plasmatiques de l'anandamide ont été remarquées dans un modèle de pancréatite aiguë chez le rat (810), et l'administration de l'antagoniste du récepteur CB₁, AM-251, après l'induction de la pancréatite a semblé améliorer l'évolution de la maladie (810). Lors d'une autre étude, l'administration d'anandamide *avant* l'induction de lésions pancréatiques a aggravé encore plus l'évolution habituelle de la maladie, alors que le traitement préalable à l'aide de l'antagoniste du récepteur CB₁, AM-251, a empêché le développement d'une pancréatite provoquée par la céruléine, et lorsqu'il était administré *après* les lésions, il a semblé aussi renverser les dommages pancréatiques provoqués par la céruléine (811). De manière semblable, les souris traitées à l'aide du rimonabant, un antagoniste du récepteur CB₁, *avant* la pancréatite provoquée par la céruléine présentaient des dommages pancréatiques beaucoup moins importants, ainsi qu'une production plus faible de cytokines inflammatoires (812). L'administration sous-cutanée d'un agoniste du récepteur CB₁/CB₂ avant, ainsi qu'après l'induction d'une pancréatite aiguë chez la souris atténuait les douleurs abdominales, l'inflammation et la pathologie des tissus reliés à la pancréatite (808). À l'opposé, une étude différente a signalé qu'un traitement préalable des rats à l'aide d'un agoniste synthétique du récepteur CB₁/CB₂ *avant* l'induction d'une pancréatite provoquée expérimentalement atténuait l'étendue des lésions des tissus et de la production de cytokines inflammatoires, alors que l'administration du même agoniste *après* l'induction de la pancréatite avait l'effet contraire, et semblait empirer l'évolution de la maladie (813). Ces conclusions contradictoires peuvent être attribuées aux différences dans les méthodes expérimentales, aux différences dans le moment de l'administration du médicament, aux différences dans les types d'agonistes et d'antagonistes utilisés, aux différences dans les voies d'administration et aux différences dans les espèces animales.

4.8.9 Propriétés antinéoplasiques

Un grand nombre d'études ont associé le système endocannabinoïde dans la physiopathologie du cancer. En général, les endocannabinoïdes semblent avoir un effet protecteur contre la carcinogenèse, et la régulation adéquate du tonus du système endocannabinoïde local constitue probablement un facteur important dans le contrôle de la malignité des différents cancers (814). Lorsqu'on les compare aux tissus sains, les concentrations d'endocannabinoïdes semblent élevées dans les glioblastomes, les méningiomes, les adénomes de l'hypophyse, les carcinomes de la prostate et du côlon et les sarcomes de l'endomètre (746,815,816,817,818,819). Les niveaux d'expression des récepteurs des cannabinoïdes sont régulés différemment dans les cellules normales par rapport aux cellules malignes, les niveaux de ces récepteurs étant élevés ou diminués selon le type de cancer (examiné dans (814)). De telles différences dans les niveaux des endocannabinoïdes et dans les tendances des niveaux d'expressions chez les récepteurs des cannabinoïdes entre les différents types de cancer reflètent le rôle complexe du système endocannabinoïde dans le cancer, et créent probablement des difficultés en ce qui a trait aux approches thérapeutiques possibles. Néanmoins, un grand nombre d'études précliniques ont démontré que les endocannabinoïdes, certains agonistes synthétiques des cannabinoïdes et certains phyto-cannabinoïdes peuvent inhiber la croissance des tumeurs et la progression de nombreux types de cancer à l'aide de divers mécanismes, notamment la promotion de l'apoptose, l'arrêt du cycle cellulaire/inhibition de la croissance et la prévention de métastases au moyen de l'inhibition de l'invasion, de la migration et de la néo-angiogenèse tumorale (examiné en (814, 820)).

En général, les effets antinéoplasiques du Δ^9 -THC semblent biphasiques : les doses plus faibles (inférieures à 100 nM), comparativement à celles retrouvées habituellement dans un milieu clinique ou thérapeutique, sont jugées pro-prolifératives, et les doses plus élevées (supérieures à 100 nM) sont jugées anti-prolifératives (821), bien que l'on ait relevé des exceptions. De plus, les concentrations de cannabinoïdes supérieures à 100 nM, c'est-à-dire deux ordres de grandeur au-dessus de l'affinité moyenne de ces récepteurs envers les cannabinoïdes, sont susceptibles de produire des effets non visés, indépendants des récepteurs CB (822). À titre de référence, les

doses uniques de dronabinol (Δ^9 -THC) de 2,5, 5 et 10 mg administrées par voie orale ont été associées à des concentrations plasmatiques maximales moyennes de Δ^9 -THC de 0,65, 1,83 et 6,22 ng/ml respectivement (174). Ces concentrations correspondent à des concentrations de 0,002, 0,006 et 0,02 μ M (ou 2, 6 et 20 nM) de Δ^9 -THC. Le double de ces doses orales quotidiennes est associé à des concentrations plasmatiques maximales de Δ^9 -THC moyennes de 1,3, 2,9 et 7,9 ng/ml de Δ^9 -THC respectivement (174), ce qui correspond à 0,004, 0,009 et 0,03 μ M (ou 4, 9 et 30 nM) de Δ^9 -THC. L'administration continue pendant sept jours à l'aide de 20 mg de dronabinol (doses totales quotidiennes de 40 à 120 mg de dronabinol) a entraîné des concentrations plasmatiques moyennes de Δ^9 -THC d'environ 20 ng/ml ou environ 0,06 μ M (60 nM) de Δ^9 -THC (288). On peut supposer, selon la littérature, que fumer un joint de 1 g contenant 12,5 % de Δ^9 -THC entraînera des concentrations plasmatiques maximales de Δ^9 -THC situées entre 50 et 100 ng/ml ou plus (consulter la section 3.1 « Le Cannabis fumé », la sous-section « Concentrations plasmatiques de Δ^9 -THC après la fumée »). De telles concentrations plasmatiques de Δ^9 -THC correspondent à 0,16 et 0,32 μ M (ou 160 et 320 nM) de Δ^9 -THC, respectivement. On sait que les concentrations plasmatiques de Δ^9 -THC varient beaucoup selon les personnes et baissent plus rapidement lorsque l'administration est effectuée en fumant plutôt que par voie orale. En ce qui a trait aux doses exprimées en mg/kg du poids corporel, on peut estimer qu'une dose orale unique de 2,5 mg de dronabinol (Δ^9 -THC) peut correspondre à une dose d'environ 0,04 mg/kg (en supposant un poids corporel de 70 kg), alors qu'une dose orale quotidienne de 40 mg de dronabinol (Δ^9 -THC) correspondrait à une dose d'environ 0,6 mg/kg de dronabinol (Δ^9 -THC). Fumer un joint de 1 g contenant 12,5 % de Δ^9 -THC correspondrait à une dose hypothétique de 1,8 mg/kg de Δ^9 -THC.

Les quelques paragraphes suivants résumant les principales conclusions de multiples études précliniques *in vitro* et *in vivo* sur les cannabinoïdes chez les maladies néoplasiques. Les données cliniques sont présentées à la fin de cette section.

Données précliniques

Les études *in vitro* laissent entendre que le Δ^9 -THC baisse la prolifération cellulaire et augmente la mort cellulaire chez les lignées cellulaires de glioblastome multiforme humain, l'activation du récepteur CB ne représentant qu'une partie des effets observés (823). Dans le cas des astrocytomes, les concentrations plus élevées étaient jugées préférables sur le plan clinique parce qu'elles contourneraient l'activation du récepteur CB et produiraient l'apoptose chez toutes les sous-populations cellulaires de l'astrocytome (824). Dans le cas du cancer du sein, le Δ^9 -THC diminuait la prolifération cellulaire du cancer du sein humain aux concentrations de 4 à 10 μ M (c.-à-d. de 4 000 à 10 000 nM), les cellules tumorales à récepteurs d'œstrogènes négatifs plus agressives étant plus sensibles aux effets du THC (825). En revanche, une autre étude a démontré que le Δ^9 -THC (50 μ M [c.-à-d. 50 000 nM] *in vitro* ou 50 mg/kg *in vivo*) rehaussait la croissance et la métastase du cancer du sein (826). De plus, le Δ^9 -THC, le CBD et le CBN stimulaient tous la prolifération cellulaire du cancer du sein aux concentrations allant de 5 à 20 μ M (c.-à-d. de 5 000 à 20 000 nM) (827), mais cet effet semblait dépendre du milieu hormonal dans une certaine mesure (les niveaux d'œstrogène plus faibles favorisaient la croissance, alors que les niveaux d'œstrogène plus élevés l'inhibaient). D'un autre côté, les cannabinoïdes comme le cannabigérol, le cannabichromène, l'acide de cannabidiol et l'acide de THC, ainsi que les extraits de cannabinoïdes enrichis de Δ^9 -THC ou de CBD inhibaient la prolifération cellulaire (de l'ordre de la micromole) dans de multiples lignées cellulaires différentes du cancer du sein (828). Chez les études *in vitro* qui examinaient le rôle des cannabinoïdes dans le cancer du poumon, le Δ^9 -THC (10 à 15 μ M) (c.-à-d. de 10 000 à 15 000 nM) atténuait la migration et l'invasion provoquées par les facteurs de croissance des lignées cellulaires du cancer du poumon non à petites cellules (829). Dans le cas du cancer colorectal, le Δ^9 -THC en concentrations de 2,5 μ M (c.-à-d. 2 500 nM) ou plus (intervalle : 7,5 à 12,5 μ M) (c.-à-d. de 7 500 à 12 500 nM) était associé à une baisse dans la survie des cellules du cancer colorectal, alors que les concentrations plus faibles (100 nM à 1 μ M) n'avaient aucun effet (830). Lorsqu'on en fait une lecture globale, ces études et d'autres études *in vitro* laissent entendre que les cannabinoïdes peuvent avoir des effets biologiques complexes dans le contexte des tumeurs malignes. Les différences dans les conditions expérimentales, le type de cellules cancéreuses, l'expression des récepteurs CB, de même que les niveaux hormonaux et l'existence des mécanismes régulateurs dépendants et indépendants des récepteurs CB semblent tous influencer le contrôle de la croissance, de la prolifération et de l'invasion des cellules cancéreuses en réaction aux cannabinoïdes. De plus, ces résultats laissent aussi entendre que les concentrations inhibitoires efficaces de Δ^9 -THC observées *in vitro* sont de ~ 10 à 7 500 fois plus élevées que les concentrations de Δ^9 -THC observées cliniquement selon la voie d'administration.

Une étude préclinique *in vivo* chez le rat a démontré que l'administration intra-tumorale du Δ^9 -THC provoquait une régression importante des gliomes malins intracrâniens, et une augmentation correspondante du temps de survie des animaux sans qu'il y ait de neurotoxicité envers les tissus sains (831). De plus, aucun changement important n'a été observé dans certaines mesures comportementales, ce qui laisse entendre que les effets du

Δ^9 -THC se limitaient aux tissus neuraux malades (831). D'autres études démontraient que l'administration péritumorale de 0,5 mg de Δ^9 -THC /jour, deux fois par semaine pendant 90 jours ralentissait grandement la croissance focale des tumeurs au sein, bloquait la génération de tumeurs, baissait la charge tumorale totale, retardait l'apparition de tumeurs subséquentes et nuisait à la vascularisation dans le modèle de cancer du sein métastatique ErbB2 positif chez la souris (832). Le Δ^9 -THC, administré de manière intrapéritonéale ou intratumorale en doses de 5 mg/kg/jour, faisait considérablement chuter la croissance et la métastase, ainsi que la vascularisation des lignées cellulaires du cancer du poumon non à petites cellules xénotransplantées chez des souris immunodéficientes (829). Le CBD (5 mg/kg) ou l'extrait riche en CBD (6,5 mg/kg) administré de manière intratumorale ou intrapéritonéale, deux fois par semaine, chez des souris athymiques ayant subi une xénotransplantation de cellules du cancer du sein a baissé de manière importante le volume des tumeurs et le nombre de nodules métastatiques (828). D'autres chercheurs ont démontré que l'administration intrapéritonéale de CBD en doses de 1 à 5 mg/kg/jour diminuait de manière statistiquement significative la croissance et la métastase d'une lignée cellulaire de cancer du sein agressif chez des souris immuno-compétentes (833). Il est important de souligner qu'après 25 jours de traitement, la tumeur primaire avait acquis une résistance aux propriétés inhibitoires du CBD (833). Ensemble, ces études laissent entendre que les cannabinoïdes comme le Δ^9 -THC et le CBD peuvent, selon un ensemble de circonstances précises, avoir des effets antinéoplasiques dans divers modèles animaux de cancer à certaines doses ou concentrations.

Association de cannabinoïdes avec d'autres agents chimiothérapeutiques

Des études précliniques in vitro et in vivo examinant les effets de l'association de cannabinoïdes avec des agents chimiothérapeutiques fréquemment utilisés ont aussi été menées. Une étude in vitro a démontré que combiner des doses sous-maximales de Δ^9 -THC (0,75 μ M) avec la cisplatine ou la doxorubicine diminuait la viabilité d'une lignée cellulaire de l'astrocytome de manière synergique (834). De manière semblable, combiner des doses sous-maximales de Δ^9 -THC avec du témozolomide diminuait la viabilité de plusieurs lignées cellulaires de gliome humain tirées de biopsies de glioblastome multiforme humain in vitro (835). Pour appuyer ces conclusions, une étude in vivo a démontré qu'un traitement combiné de Δ^9 -THC (15 mg/kg/jour) et de témozolomide (5 mg/kg/jour) diminuait la croissance des xénotransplantations de tumeurs gliomes chez la souris de manière synergique (835).

Données cliniques

Il n'existe qu'un seul rapport d'étude clinique utilisant le Δ^9 -THC pour traiter le cancer (836). Dans cette étude pilote sans placebo, neuf patients présentant des glioblastomes multiformes chez qui la radiothérapie et la chirurgie standard avaient échoué, qui présentaient une progression tumorale claire et dont l'index de Karnofsky était d'au moins 60 ont été traités à l'aide de doses de 20 à 40 μ g de Δ^9 -THC administrés de manière intratumorale par jour (certaines doses allant jusqu'à 80 ou 180 μ g de Δ^9 -THC par jour). La durée médiane du traitement était de 15 jours (836). Même si l'administration intratumorale de Δ^9 -THC semblait bien tolérée, les effets du Δ^9 -THC sur la survie des patients n'étaient pas très différents de ceux observés dans les autres études à l'aide d'agents chimiothérapeutiques comme le témozolomide ou la carmustine (837,838). Néanmoins, in vitro, le Δ^9 -THC inhibait la prolifération et diminuait la viabilité des cellules tumorales isolées des biopsies de glioblastome, probablement à l'aide d'une combinaison d'apoptose et d'arrêt du cycle cellulaire (836,839). De plus, les résultats d'une étude distincte in vitro laissent entendre que le CBD avait rehaussé les effets inhibitoires du Δ^9 -THC sur la prolifération et la survie des cellules du glioblastome humain (839).

Malgré les données probantes présentées dans ces études et d'autres, il existe un consensus global selon lequel le Δ^9 -THC ne serait pas jugé comme l'agoniste des CB le plus adéquat dans les stratégies antitumorales, surtout s'il est administré systématiquement, en raison de sa grande hydrophobicité, de sa faible efficacité en tant qu'agoniste et de ses propriétés psychoactives bien connues (814,840,841). On ignore toujours beaucoup de choses par rapport aux facteurs comme les niveaux d'expression des récepteurs cannabinoïdes dans les différents cancers, les effets des différents cannabinoïdes sur différents types de cellules cancéreuses, la détermination des facteurs qui confèrent une résistance au traitement cannabinoïde, ainsi que les approches les plus efficaces pour rehausser l'activité anti-tumorale des cannabinoïdes utilisés seuls ou en association avec d'autres traitements (828,840). De plus, l'effet biphasique évident des cannabinoïdes souligne encore davantage le besoin d'études plus exhaustives sur la relation dose-effet (842).

4.8.10 Nouvelles utilisations possiblement thérapeutiques

Il existe quelques rapports précliniques qui laissent entendre que l'administration d'une faible dose de THC, d'un antagoniste du récepteur CB₁ ou d'un agoniste du récepteur CB₂ pourrait diminuer la progression de l'athérosclérose dans les modèles de la maladie chez les souris (843,844,845). L'administration orale de THC (1 mg/kg/jour) a été associée à une grande inhibition de la progression de la maladie chez la souris déficiente en apolipoprotéine E (Apo-E), un modèle d'athérosclérose chez la souris (843). Les effets bénéfiques du THC dans cette étude étaient médiés par le récepteur CB₂, probablement à l'aide de ses effets inhibiteurs sur les cellules du système immunitaire (macrophages et cellules T) situées dans les lésions athéroscléroseuses ou près d'elles (843). Ces résultats étaient appuyés par une autre étude qui a démontré que l'administration intrapéritonéale d'un agoniste du récepteur CB₁/CB₂ diminuait grandement la surface de la plaque aortique chez la souris déficiente en Apo-E (845). L'administration de l'agoniste du récepteur CB diminuait l'infiltration des macrophages dans la plaque athérosclérotique et diminuait l'expression des molécules-1 d'adhésion des cellules vasculaires (VCAM-1), des molécules-1 d'adhésion intercellulaires (ICAM-1) et de la P-sélectine dans l'aorte, ainsi que l'adhésion des macrophages (845). Une fois de plus, les effets bénéfiques observés semblaient médiés par l'activation du récepteur CB₂ (845). Une étude distincte a confirmé les effets athéroprotecteurs de l'activation du récepteur sélectif CB₂ en démontrant une infiltration accrue des leucocytes vasculaires dans les plaques athérosclérotiques chez les souris à qui les récepteurs de l'Apo-E et CB₂ manquaient par rapport aux souris déficientes en Apo-E, une baisse dans la formation de plaque athérosclérotique de même que dans la production de superoxyde vasculaire chez les souris déficientes en Apo-E traitées avec un agoniste du récepteur sélectif CB₂ (846). Contrairement à ces conclusions, une étude différente démontrait que l'activation ou l'élimination du récepteur CB₂ ne modulait pas l'athérogenèse dans le modèle d'athérosclérose chez la souris déficiente en récepteur de LDL (847). Une autre étude laissait entendre que le récepteur CB₂, bien qu'il n'influence pas la taille des lésions athérosclérotiques chez la souris déficiente en récepteur de LDL, augmentait l'accumulation des macrophages lésionnels et l'infiltration des cellules musculaires lisses, tout en diminuant l'apoptose lésionnelle et en modifiant la matrice extracellulaire des lésions (848). Les conclusions de cette étude laissaient entendre que même si le récepteur CB₂ ne jouait pas un grand rôle dans la formation initiale des lésions athérosclérotiques, il en jouait toutefois un dans la modulation de la progression de la maladie (848). D'un autre côté, l'activation du récepteur CB₁ est associée à la production d'espèces réactives de l'oxygène et à la mort des cellules endothéliales (849), et le blocage du récepteur CB₁ par le rimonabant chez les souris déficientes en Apo-E était associé à une diminution importante de la taille relative des lésions athérosclérotiques aortiques (844). En conclusion, il semble que dans le cas de l'athérosclérose, les récepteurs CB₁ et CB₂ jouent des rôles opposés : le récepteur CB₁ semble athérogène alors que le récepteur CB₂ semble anti-athérogène (844,846,849,850,851) bien qu'une certaine controverse demeure quant au rôle exact du récepteur CB₂ (852). On a aussi démontré que le cannabidiol inhibait grandement l'activité de l'enzyme 15-lipoxygénase, qui contribuait à la physiopathologie de l'athérogenèse (850, 853). Davantage d'études sont nécessaires sur le sujet.

5.0 Précautions

Les contre-indications concernant les personnes qui songent à utiliser des traitements axés sur les cannabinoïdes d'ordonnance (comme le nabilone [Cesamet^{MD}], le nabiximols [Sativex^{MD}] ou le dronabinol [Marinol^{MD}]) sont aussi valides pour celles qui songent consommer du cannabis. À l'heure actuelle, aucune ligne directrice clinique n'existe en ce qui a trait à la surveillance des patients qui consomment du cannabis à des fins thérapeutiques.

Le rapport risque-avantage de la consommation de cannabis devrait être évalué avec soin chez les patients qui présentent les états pathologiques suivants en raison de la variabilité de la réponse et de la tolérance à ses effets, ainsi qu'à la difficulté d'établir le dosage indiqué à la section 3.0 :

- Le cannabis ne devrait pas être utilisé chez toute personne âgée de moins de 18 ans ou tout patient qui possède des antécédents d'hypersensibilité aux cannabinoïdes ou à la fumée. Les effets indésirables de la consommation de cannabis sur la santé mentale sont plus graves pendant le développement d'une personne, particulièrement durant l'adolescence, qu'à l'âge adulte (146,686,690) (consulter aussi la section 7.7.3).
- Le cannabis ne devrait pas être utilisé chez les patients atteints de maladie cardio-pulmonaire en raison d'hypotension artérielle occasionnelle, d'hypertension artérielle possible, de syncope ou de tachycardie (117,233,234).
- On ne recommande pas le cannabis fumé chez les patients atteints d'insuffisance respiratoire telle que l'asthme ou une maladie pulmonaire obstructive chronique (243).
- Le cannabis ne devrait pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale grave. On devrait vivement conseiller aux patients atteints d'hépatite C chronique de s'abstenir de consommer le cannabis quotidiennement, puisqu'il a été démontré que cet usage constitue un prédicteur de la gravité de la stéatose chez ces personnes (32,854).
- Le cannabis ne devrait pas être utilisé chez les patients qui ont des antécédents personnels de troubles psychiatriques (surtout la schizophrénie) ou des antécédents familiaux de schizophrénie.
- Le cannabis devrait être utilisé avec prudence chez les patients qui ont des antécédents de toxicomanie, y compris l'abus d'alcool, car de telles personnes peuvent être plus susceptibles d'abuser du cannabis qui, lui-même, constitue une substance dont on abuse fréquemment (675,855,856).
- Les patients atteints de manies ou de dépression qui consomment du cannabis ou un cannabinoïde devraient faire l'objet d'une surveillance psychiatrique attentive (139,143,857).
- Le cannabis devrait être utilisé avec prudence chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant à l'aide de sédatifs hypnotiques ou d'autres médicaments psychoactifs en raison de la possibilité d'effets psychoactifs ou déprimeurs du SNC synergiques ou additifs (169,170,171) (consulter aussi la section 7.7). Le cannabis peut aussi exacerber les effets déprimeurs de l'alcool sur le SNC et augmenter l'incidence d'effets indésirables (consulter la section 7.7). Les patients devraient être informés des effets négatifs du cannabis/des cannabinoïdes sur la mémoire et devraient rapporter toute instabilité mentale ou modification du comportement qui survient après avoir consommé du cannabis (178,181).
- Le cannabis n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas un contraceptif fiable, de même que celles qui prévoient devenir enceintes, les femmes enceintes ou les femmes qui allaitent (consulter les sections 6.0 et 7.4).

6.0 Mises en garde

Le cannabis constitue l'une des drogues illicites dont l'abus est le plus courant, et peut produire une dépendance physique et psychologique (122,156,210,858,859). Cette drogue possède des effets complexes sur le SNC et peut provoquer une déficience cognitive et des troubles de la mémoire, des changements d'humeur, une altération de la perception et une diminution de la maîtrise des impulsions (152,180,860,861). On devrait mettre les patients sous surveillance lorsque l'on commence l'administration.

Posologie : Dans le cas du cannabis fumé/vaporisé, la dose nécessaire afin d'obtenir les effets thérapeutiques et éviter les effets indésirables est difficile à évaluer et est influencée par la source des matières végétales, la manière dont elles ont été traitées et les différentes techniques de consommation. Celles-ci comprennent la profondeur de l'inhalation et la retenue de la respiration ainsi que le nombre de bouffées et leur fréquence, en plus du nombre de cigarettes fumées ou de la quantité de matériel végétal

vaporisée. On devrait fumer ou vaporiser le produit lentement et prudemment de manière progressive, et y mettre fin si le patient commence à éprouver les effets suivants : désorientation, étourdissements, agitation, ataxie, anxiété, tachycardie et hypotension orthostatique, dépression, hallucination ou psychose. Aussi, il n'existe pas suffisamment de renseignements par rapport aux doses administrées par voie orale, mais les patients devraient être informés que les effets suivant une administration orale ne se font ressentir que de 30 minutes à une heure ou plus après l'ingestion, et que la consommation de produits à base de cannabis (p. ex. biscuits, produits de boulangerie) devrait être effectuée lentement. Les produits comestibles ne devraient être consommés qu'en petites quantités à la fois afin d'en évaluer les effets et prévenir les surdoses.

Psychose : Toute personne qui éprouve une réaction psychotique aiguë au cannabis ou aux cannabinoïdes devrait cesser immédiatement de consommer la drogue et consulter un professionnel de la santé dans les plus brefs délais. Une réaction psychotique désigne une perte de contact avec la réalité caractérisée par l'un des éléments suivants ou plus : changements de schémas de pensée (difficulté à se concentrer, perte de mémoire et/ou pensées décousues), idées délirantes (croyances enracinées et fausses sans rapport avec la réalité), hallucinations (voir, entendre, goûter, sentir ou ressentir des choses qui en réalité n'existent pas), changements d'humeur (explosions d'émotion, sensation de vide émotif, affect émoussé), comportement ou discours désorganisé et pensées lugubres ou suicidaires (341).

Risques professionnels : Les patients qui consomment du cannabis devraient être prévenus de ne pas conduire ou de ne pas exécuter des tâches dangereuses comme manœuvrer de la machinerie lourde, parce que la baisse de l'éveil mental et de la coordination physique engendrée par la consommation de cannabis ou de cannabinoïdes pourrait nuire à leur capacité d'exécuter de pareilles tâches (182). Selon la dose, cette baisse peut durer pendant plus de 24 h après la dernière consommation en raison de la longue demi-vie du Δ^9 -THC (62,131,290,862,863). De plus, la défaillance pourrait être exacerbée par la consommation conjointe d'autres déprimeurs du SNC (p. ex. benzodiazépines, barbituriques, opioïdes, antihistaminiques, relaxants musculaires ou éthanol) (114,170,174,864,865,866).

Grossesse : Des études précliniques laissent entendre que le tonus du système endocannabinoïde joue un rôle crucial dans la fertilisation, le transit tubaire, l'implantation et le développement fœtal/placentaire (examiné en (867)). Une étude clinique pilote laissait entendre que des taux élevés d'anandamide en circulation étaient associés à une incidence accrue de fausses couches (868). Par conséquent, il existe un risque que l'exposition au cannabis ou aux cannabinoïdes puisse nuire à la conception et/ou à l'évolution de la grossesse. De plus, on devrait éviter la consommation de cannabis pendant la grossesse, puisqu'il existe des données probantes selon lesquelles des problèmes de développement à long terme ont été relevés chez des enfants exposés au cannabis in utero (869,870). On recommande aux hommes, particulièrement ceux à la limite de l'infertilité et qui ont l'intention de fonder une famille, d'éviter le cannabis puisque l'exposition au cannabis ou au THC pourrait éventuellement diminuer le taux de réussite des grossesses désirées (consulter la section 7.4).

Lactation : Les cannabinoïdes sont excrétés dans le lait maternel humain, et peuvent être absorbés par le bébé allaité (871,872). En raison des risques possibles envers l'enfant, les mères qui allaitent ne devraient pas consommer de cannabis.

6.1 Tolérance, dépendance et symptômes de sevrage

La consommation prolongée de cannabis peut entraîner une tolérance et une dépendance physique de même que psychologique (118,210). La tolérance aux effets cardiovasculaires se manifeste rapidement, mais la dépendance se développe plus lentement et semble se manifester plus couramment chez les personnes qui consomment des doses plus élevées et plus fréquentes (219,220). Consulter la section 2.4 pour obtenir plus de renseignements sur la tolérance, la dépendance et les symptômes de sevrage.

6.2 Interactions médicamenteuses

Les interactions les plus cliniquement significatives peuvent se produire lorsque le cannabis est consommé en association avec d'autres médicaments déprimeurs du SNC, comme les sédatifs hypnotiques ou l'alcool (114,169,170,171,864,865,866,873,874). Une surdose peut se produire si un patient fume/vaporise le cannabis et consomme des cannabinoïdes administrés par voie orale, qu'il s'agisse de médicaments cannabinoïdes d'ordonnance (p. ex. dronabinol, nabilone) ou de consommation de thés, de pâtisseries ou d'autres produits (174,290).

Potentialisation ou inhibition du métabolisme des cannabinoïdes médiée par les agents xénobiotiques

Le Δ^9 -THC est oxydé par les oxydases à fonctions mixtes 2C9, 2C19 et 3A4 du cytochrome P450 (CYP) qui métabolisent les agents xénobiotiques (62). Par conséquent, les substances qui inhibent ces isoenzymes du CYP comme certains anti-dépresseurs (p. ex. fluoxétine, fluvoxamine et néfazodone), les inhibiteurs de la pompe à protons (p. ex. cimétidine et oméprazole), les macrolides (p. ex. clarithromycine et érythromycine), les antimycotiques (p. ex. itraconazole, fluconazole, kétoconazole, miconazole), les antagonistes du calcium (p. ex. diltiazem, vérapamil), les

inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex. ritonavir), l'amiodarone et l'isoniazide peuvent éventuellement augmenter la biodisponibilité du Δ^9 -THC, de même que les risques d'éprouver des effets secondaires reliés au THC (289,875,876). D'un autre côté, les médicaments qui accélèrent le métabolisme du Δ^9 -THC par l'intermédiaire des isoenzymes 2C9 et 3A4 comme la rifampicine, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone, la rifabutine, la troglitazone et le millepertuis peuvent, à l'inverse, diminuer la biodisponibilité du THC et par conséquent son efficacité si on l'utilise dans un contexte thérapeutique (289,876).

Régulation du métabolisme et du transport des drogues méditée par les cannabinoïdes

Le THC, le CBD et le CBN inhibent les isoenzymes du CYP comme le CYP1A1, 1A2 et 1B1 (58). Le cannabis peut donc augmenter la biodisponibilité des drogues métabolisées par ces enzymes. Ces drogues comprennent l'amitryptiline, la phénacétine, la théophylline, le granisétron, la dacarbazine et la flutamide (58). Le THC, le carboxy- Δ^9 -THC, le CBD et le CBN stimulent tous, et dans certains cas inhibent même, l'activité de la P-glycoprotéine in vitro, protéine responsable du transport des drogues (56). Cette propriété laisse entendre possiblement un rôle supplémentaire pour ces cannabinoïdes en matière d'influence sur l'efficacité du médicament et la toxicité des médicaments coadministrés (56). Les cliniciens doivent donc être au courant des autres médicaments pris par le patient, et surveiller soigneusement les patients qui utilisent le cannabis ou les cannabinoïdes parallèlement à d'autres médicaments.

Interaction entre les cannabinoïdes et les opioïdes

Les patients qui reçoivent du fentanyl (ou des opioïdes connexes) et des médicaments antipsychotiques (clozapine ou olanzapine) peuvent aussi courir le risque d'éprouver des effets indésirables s'ils consomment du cannabis ou des cannabinoïdes en parallèle (322,323,324,503,877). Lors d'une étude, les sujets ont signalé une augmentation de l'intensité et de la durée du « high » ressenti lorsque l'on associait l'oxycodone à l'inhalation de cannabis vaporisé; cet effet n'avait pas été observé lorsque la morphine était associée à l'inhalation de cannabis vaporisé (187). Dans cette étude, l'inhalation de cannabis vaporisé était associée à une baisse statistiquement significative de la concentration maximale (C_{max}) du sulfate de morphine à libération prolongée, et le délai avant d'atteindre le C_{max} était aussi allongé, bien que le délai n'ait pas été très important (187). Il n'y a eu aucun changement dans la SSC concernant les métabolites de la morphine ou dans le rapport des métabolites de la morphine et la morphine d'origine (187). Contrairement aux effets relevés chez le sulfate de morphine, l'inhalation de cannabis vaporisé n'était pas associée à un changement de la pharmacocinétique de l'oxycodone (187).

Données probantes tirées d'études pharmacogénétiques

Des études pharmacogénétiques ont laissé entendre que les patients homozygotes pour l'allèle *CYP2C9*3* semblent posséder un métabolisme affaibli du THC et peuvent présenter des signes d'intoxication plus intenses que les hétérozygotes **1/*3* ou les homozygotes **1/*1* (318).

Données tirées des études cliniques

Une grande proportion d'études cliniques publiées sur le cannabis ou les médicaments cannabinoïdes d'ordonnance a utilisé des populations de patients qui prenaient des médicaments concomitants pour toutes sortes de troubles, comme la douleur neuropathique de différentes étiologies (142,168,172,186,187,261,292,364,494,501,502,503), la douleur reliée au cancer (112,349,509), la fibromyalgie (158,261,353,354), la douleur et la spasticité associées à la sclérose en plaques (188,262,291,361,428,504) et les symptômes associés à la maladie de Huntington ou de Parkinson (586,595). Les exemples de médicaments couramment utilisés que l'on observe dans les essais cliniques sur le cannabis ou les médicaments cannabinoïdes d'ordonnance (p. ex. dronabinol, nabilone et nabiximols) comprennent les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex. acétaminophène, inhibiteurs de la COX-2), le métamizole, les stéroïdes topiques, les relaxants musculaires, les opioïdes à durée courte ou prolongée (p. ex. codéine, morphine, hydromorphone, oxycodone, OxyContin, tramadol, fentanyl, méthadone), la kétamine, les anticonvulsivants (p. ex. gabapentine, prégabaline), les antidépresseurs (p. ex. tricycliques, inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine, inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline, inhibiteurs antagonistes du recaptage de la sérotonine) et les anxiolytiques. Selon les études cliniques citées, l'utilisation concomitante du cannabis ou des médicaments cannabinoïdes d'ordonnance avec d'autres médicaments était déclarée comme étant bien tolérée, et de nombreux effets indésirables observés étaient typiquement associés aux effets psychotropes du cannabis et des cannabinoïdes (p. ex. défaillance transitoire des fonctions sensorielles et perceptives, trouble de la pensée, perturbation de la faculté d'attention, étourdissements, confusion, sédation, fatigue, euphorie, dysphorie, dépression, paranoïa, hallucinations, dessèchement de la bouche, anxiété, hypotension artérielle, tachycardie, maux de tête, irritation de la gorge).

6.3 Tests de dépistage de drogue

En raison de la longue demi-vie d'élimination des cannabinoïdes et de leurs métabolites, les tests de dépistage de la drogue peuvent être positifs des semaines après avoir consommé du cannabis/des cannabinoïdes (878,879) selon la sensibilité du test utilisé.

7.0 Effets indésirables

Il existe généralement beaucoup plus de renseignements dans les publications médicales à propos des effets indésirables associés à la consommation de cannabis à des fins récréatives qu'il n'en existe sur la consommation de cannabis à des fins thérapeutiques. Par conséquent, une grande partie des renseignements présentés ci-dessous par rapport aux effets indésirables entraînés par la consommation de cannabis proviennent d'études effectuées chez des personnes qui en consommaient à des fins récréatives. Bien moins de renseignements sur les effets indésirables associés à la consommation de cannabis à des fins thérapeutiques proviennent d'études cliniques, principalement en raison du nombre restreint d'études de ce genre qui ont été effectuées jusqu'à maintenant. De plus, bien qu'il existe certains renseignements sur les effets indésirables à court terme associés à la consommation de cannabis à des fins thérapeutiques, il y en a encore moins à propos des conséquences à long terme de la consommation de cannabis à des fins thérapeutiques, car toutes les études cliniques disponibles étaient de courte durée. Un examen systématique canadien sur les effets indésirables des médicaments cannabinoïdes d'ordonnance est arrivé à la conclusion que le taux d'effets indésirables non graves était presque deux fois plus élevé chez les patients qui utilisaient des médicaments cannabinoïdes d'ordonnance que chez les groupes témoins (880). Les effets indésirables les plus souvent cités en association avec l'utilisation de médicaments cannabinoïdes d'ordonnance étaient les troubles du système nerveux, les troubles mentaux, les troubles gastro-intestinaux, ainsi que les troubles vasculaires et cardiaques (880). Un autre point important à considérer dans l'évaluation des effets indésirables associés à la consommation de cannabis est l'utilisation concomitante du tabac et de l'alcool, sans oublier les médicaments avec ou sans prescription, ou encore les drogues illicites (122,881,882,883,884) (consulter aussi la section 6.2).

7.1 Carcinogénèse et mutagenèse

Sur le plan qualitatif, les condensats de fumée de cannabis contiennent un grand nombre des mêmes produits chimiques que la fumée du tabac (70). De plus, de nombreuses études in vitro ont fourni de solides données probantes selon lesquelles la fumée produite par le cannabis en train de brûler est cancérigène (examinée en (118)). Plus récemment, le potentiel cytotoxique et mutagène des condensats de fumée de cannabis a été comparé à son homologue, le tabac (68). Contrairement aux condensats de fumée de tabac, ceux tirés de la fumée de cannabis semblaient plus cytotoxiques et mutagènes, alors que c'était l'inverse en ce qui a trait aux lésions cytogénétiques (68). De plus, par rapport à la fumée de cannabis ou de tabac, la phase particulière était beaucoup plus cytotoxique que la phase gazeuse. Ensemble, ces études laissent entendre que la fumée de cannabis ne peut pas être jugée « moins dangereuse » que la fumée de tabac.

Malgré des données in vitro persuasives, les données probantes épidémiologiques tentent de démontrer un lien entre la fumée de cannabis et le cancer demeurent inconcluantes en raison de résultats contradictoires obtenus dans quelques études. Une étude épidémiologique réalisée auprès de clients relativement jeunes d'une organisation de soins de santé intégrés (OSSI) a permis de constater une plus grande incidence de cancer de la prostate chez les hommes ayant fumé du cannabis et des substances autres que le tabac (238). Aucun autre lien n'a été relevé entre la consommation de cannabis et les autres types de cancer; toutefois, l'étude se limitait aux démographies de la clientèle de l'OSSI, et le seuil d'exposition au cannabis très faible ayant servi à définir les « consommateurs » dans l'étude. Une étude de cas-témoins laissait entendre que fumer du cannabis pourrait augmenter le risque de cancer de la tête et du cou (rapport de probabilité = 2,6; intervalle de confiance = 1,1, 6,6) avec une forte association dose-réponse comparativement aux groupes témoins qui ne fumaient pas (239). Toutefois, les auteurs remarquent un grand nombre de limites dans leur étude, comme la sous-déclaration, la déclaration inexacte de la dose de cannabis, la sensibilité aux essais et une faible puissance. Une grande étude de cas-témoins axée sur la population, réalisée en 2006, sur 1 212 cas de cancer incidents et 1 040 témoins appariés non atteints du cancer n'a su établir aucun lien important entre fumer du cannabis à long terme et le cancer du poumon et des voies aérodigestives supérieures (240). Toutefois, une étude de cas-témoins plus petite réalisée en 2008 auprès de jeunes adultes (≤ 55 ans) a examiné 79 cas de cancer du poumon par rapport à 324 témoins et a rapporté que le risque de cancer du poumon augmentait de 8 % (intervalle de confiance de 95 % = 2, 15 %) par « année-joint » (c.-à-d. une année au cours de laquelle une personne fume un joint par jour) après avoir apporté des modifications pour tenir compte de la fumée de cigarette (241). Malgré les données probantes contradictoires concernant le potentiel cancérigène de la fumée de cannabis chez les humains, il est conseillé de limiter le degré auquel une personne fume le cannabis. De plus, des études épidémiologiques bien contrôlées sont nécessaires afin de mieux établir s'il existe une relation de causalité entre la fumée de cannabis et la carcinogénèse dans les populations humaines. En dernier lieu, dans le cas des patients atteints de cancer, les risques possibles de carcinogénèse et de mutagenèse associés à la fumée de cannabis doivent être évalués par rapport à tout avantage thérapeutique

possible pour cette population de patients; les voies d'administration autres que de le fumer (p. ex. vaporisation, administration orale) mériteraient peut-être d'être étudiées. Puisque la vaporisation constitue un processus à température plus basse par rapport à la pyrolyse (c.-à-d. fumer), la vaporisation semble associée à la formation d'une plus petite quantité de sous-produits toxiques comme le monoxyde de carbone, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et le goudron, ainsi qu'une meilleure extraction de Δ^9 -THC de la matière de cannabis (273,281,282,283,284).

7.2 Appareil respiratoire

On indique que les différences entre les techniques utilisées par les fumeurs de cannabis et les fumeurs de tabac entraînent des niveaux trois fois supérieurs de goudron et cinq fois supérieurs de monoxyde de carbone conservé dans les poumons en fumant le cannabis par rapport au tabac (885). Une comparaison systématique de la composition ordinaire de la fumée de cannabis (produit de Santé Canada) et des cigarettes (préparées de la même façon et consommées de manière identique) selon deux différents ensembles de conditions pour fumer (« standard » et « extrême ») a été signalée (70). L'ammoniac contenu dans la fumée ordinaire de cannabis était 20 fois supérieur à celui retrouvé dans la fumée de tabac, et les oxydes d'azote et l'acide cyanhydrique étaient de trois à cinq fois plus élevés dans la fumée de cannabis que dans la fumée de tabac. Le monoxyde de carbone était beaucoup plus faible dans la fumée ordinaire de cannabis, dans les deux conditions. Le goudron était beaucoup plus élevé sur le plan statistique dans la fumée ordinaire de cannabis, mais seulement dans la condition « extrême ».

Les échantillons de biopsies de la muqueuse tirés des fumeurs de cannabis chroniques qui déclaraient ne fumer que du cannabis présentaient un grand nombre de changements histopathologiques, notamment une hyperplasie des cellules basales, une stratification, une hyperplasie des cellules caliciformes, une désorganisation cellulaire, une inflammation, un épaississement de la membrane basale et une métaplasie des cellules squameuses (242). Toutefois, l'étude utilisait un petit nombre de sujets et se fiait à l'exactitude et à l'intégrité de la mémoire des sujets pour établir un état de fumeur, de même que la fréquence et la durée de leur consommation. Des études épidémiologiques ont relevé des changements bénins dans la fonction pulmonaire chez les grands fumeurs de cannabis, notamment une baisse du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), une augmentation de la résistance aérienne et une baisse de la conductance aérienne (244,245,246). Les grands fumeurs de cannabis chroniques présentaient des symptômes de bronchite, notamment une respiration sifflante, la production de mucosité et une toux chronique, et fumer du cannabis à long terme peut constituer un facteur de risque de maladie pulmonaire obstructive chronique plus tard dans la vie (122,886). Tous les changements étaient plus évidents chez les grands fumeurs chroniques, définis comme ceux ayant fumé plus de trois joints par jour pendant 25 ans (238,887), bien que l'on ait aussi observé des signes de symptômes respiratoires mesurables (p. ex. baisse du rapport de VEMS/CVF) chez des jeunes dépendants au cannabis dont les habitudes de consommation étaient comparables à celles des fumeurs de tabac qui consommaient une à dix cigarettes par jour (888). Le risque de contracter une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) au moyen d'une utilisation à long terme et/ou une dépendance a été déclaré possiblement aussi important que chez les consommateurs de tabac (888). Toutefois, une étude longitudinale récemment publiée qui a recueilli les mesures répétées de la fonction pulmonaire et du tabagisme sur une période de 20 ans auprès d'une cohorte de 5 115 hommes et femmes dans quatre villes des É.-U. (l'étude CARDIA) dressait un portrait plus complexe. L'étude a relevé une association non linéaire entre la fumée de marijuana et la fonction pulmonaire (247). En comparaison, l'exposition au tabac (actuelle et au cours de la vie) était associée de manière linéaire à un VEMS et une CVF plus faibles (247). Les concentrations faibles de consommation cumulative de marijuana n'étaient pas associées à des effets indésirables sur la fonction pulmonaire. En fait, dans ces concentrations, la consommation de la marijuana était associée à une augmentation du VEMS et de la CVF (247). À sept « années-joints » (une « année-joint » étant définie comme fumer un joint/jour, 365 jours/année) d'exposition *au cours d'une vie* ou moins, il n'y avait aucun signe de fonction pulmonaire diminuée. Toutefois, la consommation élevée et chronique de marijuana (> ~30 années-joints ou > ~25 consommations par mois) était associée à une accélération du déclin de la fonction pulmonaire (VEMS, mais non la CVF) (247).

Plus d'études sont requises pour définir clairement les changements complexes de la fonction pulmonaire que l'on retrouve chez les fumeurs de cannabis et pour établir s'il existe une relation de cause à effet entre fumer du cannabis et le développement du cancer du poumon. Les effets de la consommation de cannabis sur le système de défense des voies respiratoires peuvent aussi augmenter le risque de contracter des infections pulmonaires chez les consommateurs chroniques (889) par exposition à des organismes infectieux comme les champignons et les moisissures que l'on peut retrouver dans le matériel végétal (890) ou encore en affaiblissant les défenses naturelles de l'hôte (891). Toutefois, il est aussi nécessaire d'effectuer plus d'études épidémiologiques afin d'établir une relation de causalité entre la fumée de marijuana et les infections respiratoires. Vaporiser le cannabis pourrait constituer une solution de rechange plutôt que de le fumer, bien que des études soient nécessaires afin de déterminer si la vaporisation entraîne des effets indésirables

sur la santé des poumons ou la fonction pulmonaire. Pour plus de renseignements sur la vaporisation, veuillez consulter les sections 1.1.1, 1.1.2, 2.2.1.2, 3.4, 4.6.2.3 et le tableau 6.

7.3 Système immunitaire

Études précliniques

Les données probantes tirées d'études in vivo et in vitro laissent entendre que le système endocannabinoïde possède des rôles complexes et apparemment dichotomiques sur la fonction du système immunitaire (24). Premièrement, on sait que les récepteurs CB₁ et CB₂ s'expriment dans divers immunocytes (lymphocytes B, monocytes, neutrophiles, lymphocytes T, macrophages, mastocytes), l'expression du récepteur CB₂ étant généralement plus abondante que l'expression du récepteur CB₁; le rapport d'expression du récepteur CB₂ et CB₁ varie de 10 à 100 : 1 respectivement, selon le type de cellule immunitaire en question (24,25). Deuxièmement, les cellules immunitaires ont aussi la capacité de synthétiser, de sécréter, de transporter et de cataboliser les endocannabinoïdes (24). Troisièmement, bien que l'on semble généralement associer la stimulation du récepteur CB₂ à des effets immunosuppresseurs, l'activation du récepteur CB₁ semble être associée à un effet immunostimulateur contraire (24). Quatrièmement, bien qu'il ait été démontré que certains cannabinoïdes modulent la production de cytokines pro- ou anti-inflammatoires, on a aussi rapporté que de leur côté, les cytokines pro-inflammatoires (comme TNF- α) influencent le fonctionnement du système endocannabinoïde en régulant positivement l'expression de l'ARNm et les niveaux de protéines du récepteur CB₁ et CB₂ (25). Par conséquent, il semble y avoir un certain niveau d'interférence entre le système endocannabinoïde et le système immunitaire. Cinquièmement, comme c'est le cas dans d'autres situations, le Δ^9 -THC semble avoir un effet biphasique sur la fonction du système immunitaire. Les doses faibles de Δ^9 -THC semblent avoir des effets stimulateurs ou pro-inflammatoires, alors que les doses plus élevées semblent avoir des effets inhibitoires ou immunosuppresseurs (266). On a rapporté que le Δ^9 -THC et le CBD modulent tous deux l'immunité à médiation cellulaire et l'immunité humorale au moyen de mécanismes dépendants et indépendants du récepteur CB (266,892,893). Les cannabinoïdes visent diverses voies de signalisation et transcriptionnelles, ce qui entraîne l'inhibition de la libération de cytokines pro-inflammatoires (p. ex. IL-1 β , IL-6, IFN- β) et/ou la stimulation de la libération de cytokines anti-inflammatoires (p. ex. IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) (25,266). Le CBD semble aussi stimuler une modification de l'équilibre immunitaire Th1/Th2 (892). Bien que dans certaines circonstances, les cannabinoïdes puissent sembler posséder des fonctions anti-inflammatoires et immunosuppresseuses qui pourraient être avantageuses chez des conditions pathologiques ayant des caractéristiques inflammatoires, ces fonctions bénéfiques pourraient, par exemple, devenir problématiques dans le contexte de réactions de défense essentielles en cas d'infection (24). Par exemple, les expériences in vitro ainsi qu'in vivo effectuées chez les animaux laissent entendre que les cannabinoïdes ont de l'influence sur les interactions entre les virus et les cellules hôtes (894); le traitement cannabinoïde était associé à une augmentation de la réplication virale du HSV-2, du VIH-1, du KSHV, de l'influenza et du VSV ou était associé à une augmentation des mesures de substitution d'infection dans ces modèles expérimentaux (895,896,897,898,899,900).

L'ensemble des renseignements disponibles laisse entendre que les différences relevées dans les effets observés des cannabinoïdes sur la fonction du système immunitaire (c.-à-d. immunosuppresseur par rapport à immunostimulateur) pourraient s'expliquer par des différences dans les voies/méthodes d'administration (fumée, orale ou autre voie), la durée d'exposition aux cannabinoïdes, la dose et le type de cannabinoïde utilisé et les récepteurs visés de préférence, mais aussi par des différences entre les espèces, les protocoles expérimentaux et les mesures des résultats utilisées pour les études cliniques, l'état de santé/la condition médicale des sujets humains (266).

Études cliniques

Les effets de la fumée de cannabis sur le système immunitaire humain ont fait l'objet d'études, mais de manière très limitée. Une préoccupation importante par rapport aux fumeurs de cannabis séropositifs ou aux patients en chimiothérapie est qu'ils pourraient être plus vulnérables que les autres fumeurs de cannabis à ses effets immunosuppresseurs ou qu'ils risquent de s'exposer aux organismes infectieux associés au matériel végétal du cannabis (378). Un ensemble d'études a abordé la première préoccupation en partie. Dans une étude, des patients séropositifs qui suivaient un traitement antirétroviral ont été randomisés de sorte qu'ils fumaient du cannabis ou recevaient du dronabinol par voie orale, et on n'a relevé aucun changement dans le nombre de lymphocytes T CD4+ et CD8+, de lymphocytes B ou de cellules NK et divers autres paramètres comparativement à un placebo sur une période d'étude de 21 jours (901). Une étude longitudinale a été effectuée auprès de 481 hommes atteints du VIH qui ont consommé du cannabis. Ceux-ci ont fait l'objet d'un suivi pendant une moyenne de cinq ans, et l'étude a conclu que bien que l'on associe habituellement la consommation de cannabis à un nombre de cellules CD4+ plus élevé chez les hommes infectés et les témoins, aucune association significative sur le plan clinique, indésirable ou non, entre la consommation de cannabis, le nombre de lymphocytes T et les pourcentages n'a pu être établie (902). La consommation de cannabis

n'a pas non plus été associée à un taux accru de progression vers le sida chez les personnes infectées par le VIH (903). Dans une autre étude, fumer du cannabis était associé à des concentrations plasmatiques plus faibles des inhibiteurs de la protéase, l'indinavir et le nelfinavir; le dronabinol et le placebo n'ont eu aucun effet (322). Toutefois, la baisse des niveaux d'inhibiteur de la protéase n'était pas associée à une charge virale accrue ou à des changements dans le nombre de cellules CD4+ ou CD8+ (390).

Chez les humains, fumer du cannabis a aussi été associé à des résultats moins concluants chez les patients atteints d'hépatite C chronique (882,904). Bien que les études précliniques permettent de croire que les cannabinoïdes possèdent de grands effets immunomodulateurs, et soulèvent la possibilité que les cannabinoïdes puissent toucher la capacité des patients immunodéficients de résister ou de combattre les infections avec succès, on ignore toujours si les effets immunomodulateurs relevés dans les essais cliniques et précliniques entraînent des résultats indésirables importants sur le plan clinique.

Il est difficile de faire des prédictions claires par rapport aux effets des cannabinoïdes chez les personnes qui souffrent d'un système immunitaire dérégulé en raison du manque relatif de renseignements exhaustifs sur le sujet. Le clinicien doit donc comparer les avantages possibles de l'utilisation du cannabis et/ou de cannabinoïdes et les risques possibles que l'utilisation de ces substances comporte, selon chaque cas.

Une récente étude transversale a examiné l'association entre le statut d'utilisation du cannabis et le respect du traitement antirétroviral, ainsi que l'association entre le statut d'utilisation du cannabis, les symptômes de VIH, et les effets secondaires associés au traitement antirétroviral auprès d'un échantillon de personnes séropositives (905). L'étude signalait que les sujets atteints d'un trouble de consommation de cannabis (selon les critères du DSM-IV et une cote accordée selon le *Marijuana Smoking History Questionnaire* qui indiquait la quantité de cannabis consommée une fois par jour ou plus) respectaient beaucoup moins le traitement que les personnes qui déclaraient consommer du cannabis une fois par semaine ou plus, mais moins que quotidiennement ou pas du tout (905). Les personnes atteintes d'un trouble de consommation de cannabis possédaient aussi une charge virale plus élevée que les personnes qui consommaient le cannabis moins que quotidiennement, mais au moins une fois par semaine, ainsi que ceux qui n'en consommaient pas du tout; le nombre de CD4 absolu n'était pas très différent entre les groupes (905). De plus, les sujets atteints d'un trouble de consommation de cannabis ont signalé des symptômes du VIH et/ou des effets secondaires de médicaments beaucoup plus fréquents et plus graves que ceux qui en consommaient moins que quotidiennement, mais au moins une fois par semaine, ou ceux qui avaient déclaré ne pas avoir consommé de cannabis du tout (905). Une limite de cette étude était sa nature transversale, ce qui empêchait d'établir un lien de cause à effet.

7.4 Système reproducteur et endocrinien

Rôle du système endocannabinoïde dans la physiologie sexuelle

Le récepteur CB₁ s'exprime grandement dans diverses structures cérébrales comme le néostriatum, l'hippocampe et le cervelet, de même que l'amygdale, le mésencéphale et le cortex cérébral, des structures qui jouent toutes divers rôles dans la régulation des différents aspects du comportement sexuel et de la fonction sexuelle (269). Par exemple, les récepteurs CB₁ situés dans le néostriatum et le cervelet peuvent réguler l'activité et la fonction motrice; les récepteurs CB₁ situés dans les structures corticolimbiques (p. ex. le cortex préfrontal, l'amygdale et l'hippocampe) peuvent réguler la réponse au stress et le comportement émotif; les récepteurs CB₁ situés dans le raphé dorsal et l'aire tegmentale ventrale peuvent réguler les réflexes génitaux, la motivation et l'inhibition sexuelle; en dernier lieu, les récepteurs CB₁ exprimés dans l'hypothalamus et l'hypophyse peuvent moduler le fonctionnement de la chaîne hypothalamus-pituitaire-gonades soit directement par modulation de l'hormone de libération des gonadotrophines, soit indirectement par d'autres modulateurs (269,270).

La modulation de la chaîne hypothalamus-pituitaire médiée par le récepteur CB₁ entraîne la suppression de l'hormone lutéinisante, de la thyroestimuline, de l'hormone de croissance et de la libération de prolactine par l'hypophyse, alors que l'on ignore les effets sur l'hormone folliculostimulante, quoiqu'ils semblent indiquer une suppression probable de la libération (268,906). Chez l'animal, ces effets sont accompagnés de changements dans la fonction reproductive et du comportement reproducteur, notamment des baisses dans les concentrations plasmatiques de testostérone, des changements dégénératifs chez les spermatozoïdes et les spermatides, une anovulation et une diminution possible de comportement copulatoire (268,270). En plus des rôles des récepteurs cannabinoïdes dans le cerveau, le système reproducteur mâle ou femelle contient aussi un système endocannabinoïde, et de plus en plus de preuves expérimentales laissent entendre des rôles importants pour le système endocannabinoïde dans la régulation des

différentes fonctions reproductives comme la folliculogénèse, la spermatogénèse, l'ovulation, la fertilisation, le transit tubaire, l'implantation, le développement embryonnaire, la grossesse et l'accouchement (examiné en (37)).

Effets du cannabis sur le comportement sexuel humain

Il existe un certain manque de données en ce qui a trait aux effets du cannabis ou des cannabinoïdes sur le comportement sexuel humain. Un article d'examen a résumé les quelques études dont on dispose sur le sujet (269). Il a conclu qu'en général, les effets du cannabis sur le fonctionnement et le comportement sexuel semblent liés à la dose. En ce qui concerne les femmes, les renseignements disponibles laissent entendre des effets bénéfiques sur le comportement et le fonctionnement sexuels (p. ex. déclarations de sensibilité accrue au toucher, plus grande relaxation et une augmentation correspondante de la réceptivité sexuelle) à dose faible ou modérée et des réactions possiblement inverses aux doses plus élevées (269). En ce qui concerne les hommes, les renseignements disponibles laissent entendre que la consommation de cannabis à dose faible ou modérée peut faciliter le désir sexuel, de même que l'activité sexuelle, mais que les doses plus élevées ou la consommation plus fréquente ou chronique peuvent inhiber la motivation sexuelle, ainsi que la fonction érectile (269). Les résultats obtenus à l'aide d'études animales semblent refléter quelques-unes de ces conclusions, bien que l'on ait aussi relevé des exceptions (269). Même si on ne comprend toujours pas complètement les effets du cannabis sur le comportement sexuel humain, certains de ses effets bénéfiques déclarés ont été liés spéculativement à ses propriétés psychoactives (p. ex. augmentation de la sensibilité/perception tactile ou ralentissement de la perception temporelle), ou encore, à une perte des inhibitions et à un état de relaxation accru (269).

Les études qui examinaient les effets de la consommation de cannabis sur les niveaux de testostérone chez les hommes ont donné des résultats contradictoires (269). Alors que certains chercheurs ont trouvé que la consommation aiguë ou chronique de cannabis baissait grandement les concentrations plasmatiques de testostérone d'une manière liée à la dose, d'autres chercheurs n'ont apparemment pas réussi à obtenir des effets semblables (269). Les différences retrouvées chez les différentes études dans les effets déclarés du cannabis sur les niveaux de testostérone ont été attribuées en partie aux différences dans les protocoles expérimentaux utilisés (269).

Effets sur le sperme et la santé testiculaire

Les effets du cannabis et du Δ^9 -THC sur le sperme humain ont fait l'objet d'études in vivo et in vitro (907,908,909). On a observé une baisse importante du nombre, de la concentration et de la motilité des spermatozoïdes, ainsi qu'une augmentation de morphologie anormale des spermatozoïdes chez les hommes qui avaient fumé du cannabis (8 à 20 cigarettes/jour) pendant quatre semaines (907). Lors d'une étude in vitro, la motilité des spermatozoïdes et les réactions acrosomiales avaient baissé dans les fractions de sperme de 90 %, mais aussi de 45 %; la première étant celle possédant le meilleur potentiel fertilisant et la seconde constituant une sous-population plus faible (909). Une baisse de la motilité des spermatozoïdes a été observée dans les deux fractions à des concentrations de Δ^9 -THC imitant celles atteintes par une consommation à des fins récréatives (0,32 et 4,8 μ M) et dans la fraction de 45 % à des concentrations de Δ^9 -THC observées habituellement dans la consommation à des fins thérapeutiques (0,032 μ M). L'inhibition de la réaction acrosomiale n'a été observée qu'aux concentrations testées de Δ^9 -THC les plus élevées (4,8 μ M) dans la fraction de 90 %, alors que celle de 45 % présentait une baisse des réactions acrosomiales aux trois concentrations de Δ^9 -THC testées. De tels effets pourraient nuire à des fonctions cruciales des spermatozoïdes et à la fertilité masculine, particulièrement chez les mâles qui sont déjà au bord de l'infertilité (909).

Une étude de cas-témoins récemment publiée axée sur la population a déclaré que comparativement aux hommes qui n'avaient jamais consommé de cannabis, ceux qui avaient déclaré l'avoir déjà fait couraient un risque presque deux fois plus grand de développer des tumeurs testiculaires germinales parmi tous les types histologiques (rapport de probabilité = 1,94, intervalle de confiance de 95 % : 1,02 - 3,68) et couraient un risque deux fois plus élevé de tumeurs des cellules germinales autres que des séminomes ou mixtes (rapport de probabilité = 2,42, intervalle de confiance de 95 % : 1,08 - 5,42) (910). Les hommes qui avaient déclaré utiliser le cannabis moins d'une fois par semaine semblaient courir un plus grand risque de développer des tumeurs testiculaires germinales comparativement aux hommes qui déclaraient consommer du cannabis plus fréquemment. Les hommes qui ont déclaré consommer du cannabis pendant moins de 10 ans étaient aussi au moins deux fois plus susceptibles de développer de telles tumeurs que ceux qui déclaraient en avoir consommé pendant \geq 10 ans (910).

Effets sur le développement fœtal et le développement de l'enfant

Les résultats tirés d'études épidémiologiques chez les humains qui se penchaient sur les issues néonatales chez les femmes qui ont consommé du cannabis durant leur grossesse sont équivoques; certaines études rapportent une longueur et un poids néonatal plus bas (911,912,913,914) ou un risque légèrement plus élevé de mort subite du nourrisson (915), alors que d'autres études ne signalent aucun effet (916,917,918). D'un autre côté, il semble y avoir certains effets à

long terme sur le développement des enfants nés de femmes qui ont consommé du cannabis durant leur grossesse. Deux enquêtes longitudinales effectuées sur une période de 20 ans (examiné en (869)) laissent entendre qu'une telle exposition in utero entraîne des conséquences négatives sur le comportement attentionnel et sur l'analyse visuelle et la vérification d'hypothèse, mais non sur les résultats normalisés du QI. Ces résultats ont été confirmés par une troisième étude (870). Ces effets comportementaux semblaient aussi posséder une influence négative sur des aspects de la fonction exécutive plus tard dans la vie.

Des données probantes laissent entendre que les cannabinoïdes s'accumulent dans le lait maternel des femmes qui fument du cannabis, et sont ensuite transférés au nouveau-né en l'allaitant (871,919). Lors d'une étude de cas-témoin (920), l'exposition au cannabis à partir du lait maternel, pendant le premier mois post-partum, semblait associée à une baisse du développement moteur du nourrisson à l'âge d'un an.

7.5 Système cardiovasculaire

L'effet physiologique aigu provoqué par la fumée de cannabis le plus courant est une tachycardie liée à la dose (121,226,232). Bien qu'on ne la juge généralement pas dangereuse pour les jeunes utilisateurs en santé, il peut être dangereux pour ceux qui sont déjà atteints de troubles cardiaques ou d'angine (118,921). L'inhalation de la fumée de cannabis diminue la quantité d'exercice nécessaire pour provoquer une crise d'angine de 50 % (922) et a été associée à un risque cinq fois plus élevé d'infarctus du myocarde au cours de la première heure après avoir fumé (232). Cet effet peut être provoqué par une augmentation du débit cardiaque, de la demande d'oxygène du myocarde, des concentrations de catécholamines, de carboxyhémoglobine, ainsi que d'hypotension (226,227,923). Bien que l'on ait observé une tachycardie chez les consommateurs occasionnels et chroniques, la tolérance se développe relativement vite, et le degré de tachycardie baisse selon l'utilisation. Après environ huit ou dix jours d'administration constante de 10 mg de Δ^9 -THC par jour (équivalent à 80-100 mg de cannabis contenant 10 % de Δ^9 -THC), on a observé une bradycardie (924) et une baisse de la pression artérielle en décubitus (925).

Il est aussi établi que le cannabis provoque une vasodilatation, une hypotension posturale et une rougeur conjonctivale caractéristique après en avoir fumé (926).

Les patients atteints du sida pourraient courir un risque accru d'éprouver des résultats cardiovasculaires indésirables provoqués par des interactions entre le cannabis et les médicaments antirétroviraux comme le ritonavir, qui a été associé à des événements cardiovasculaires indésirables (927).

Un certain nombre de rapports de cas d'artérite a été associé aux fumeurs de cannabis de longue date qui en consommaient de manière quotidienne et chronique (928,929,930,931). Des rapports de cas ont aussi laissé entendre un lien entre les fumeurs de cannabis qui en consommaient de manière quotidienne et chronique et la sténose intracrânienne multifocale (932) et l'AVC (236,237).

7.6 Système gastro-intestinal et foie

7.6.1 Hyperémèse

Un nombre grandissant de rapports de cas se font publier en ce qui concerne le « syndrome d'hyperémèse cannabinoïde » (SHC). Le SHC est un état observé chez des personnes qui consomment du cannabis de manière chronique et quotidienne, souvent pendant des années, caractérisé par de graves épisodes de nausées et de vomissements cycliques réfractaires accompagnés de douleurs abdominales (habituellement épigastriques ou périombilicales); ces symptômes sont habituellement soulagés par un bain chaud ou une douche chaude prise de manière compulsive (194,194,196,197,198,199,200,201,202,203,204). On ne comprend pas très bien la physiopathologie du SHC (202). On a rapporté que le traitement des patients qui présentent ce syndrome comprend une recommandation de cesser la consommation de cannabis, une réhydratation et des consultations auprès d'un psychologue (200,202). L'efficacité d'antiémétiques comme la métoclopramide, l'ondansétron, la prochlorpérazine et la prométhazine en ce qui concerne le soulagement des symptômes de la nausée et des vomissements chez les patients atteints de SHC semble discutable (198,200,201,204). Un récent rapport de cas laisse entendre que le lorazépam (1 mg par IV, suivi de comprimés de 1 mg deux fois par jour) peut fournir certains avantages pour atténuer les symptômes du SHC, du moins à court terme (933).

7.6.2 Foie

Un grand nombre d'études ont fortement associé le système endocannabinoïde aux maladies du foie chroniques (934,935,936,937,938). Les études effectuées auprès de patients atteints d'hépatite C chronique ont établi un lien important entre les fumeurs de cannabis en consommant de manière quotidienne et la fibrose modérée à grave

(904), et que la fumée de cannabis peut être un indicateur de progression de la fibrose (882). Une autre étude a révélé que l'utilisation quotidienne de cannabis était un indicateur de gravité de la stéatose chez ces personnes (854). La stéatose est un indicateur indépendant de la progression de la fibrose et un facteur établi de réaction faible aux traitements antiviraux (939). Les auteurs recommandent que l'on conseille fortement aux patients atteints d'hépatite C chronique de s'abstenir d'utiliser le cannabis quotidiennement.

À l'opposé, une autre étude a révélé qu'une consommation modeste de cannabis (c'est-à-dire toute utilisation inférieure à une consommation quotidienne dans cette étude) était associée à une augmentation du temps où les patients poursuivaient leur traitement antirétroviral (252). On a proposé que cet effet contribue, du moins en partie, à une augmentation du pourcentage de patients qui faisaient preuve d'une réponse virologique soutenue (c.-à-d. l'absence de niveaux détectables d'ARN du virus de l'hépatite C, six mois après la fin du traitement) (252).

7.7 Système nerveux central

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés, dans le cas des cannabinoïdes, sont ceux touchant le système nerveux central (SNC). Les événements impliquant le SNC mentionnés les plus fréquemment dans les essais cliniques contrôlés sur le dronabinol (Marinol^{MD}) et les nabiximols (Sativex^{MD}) sont des réactions qui ressemblent à une intoxication, notamment la somnolence, les étourdissements et une défaillance transitoire des fonctions sensorielles et perceptives (174,290). Un « high » (rire facile, exaltation, conscience accrue), qui pourrait être non désiré ou déplaisant pour les patients, a été déclaré chez 24 % des patients qui recevaient Marinol^{MD} en tant qu'antiémétique, et chez 8 % des patients qui en recevaient pour stimuler leur appétit (174). Les autres événements indésirables se produisant au taux de > 1 % pour Marinol^{MD} comprennent l'anxiété/la nervosité, la confusion et la dépersonnalisation (174). Les étourdissements, l'euphorie, la paranoïa, la somnolence et les troubles de la pensée allaient de 3 à 10 % (174). Le taux d'amnésie, d'ataxie et d'hallucinations était de > 10 % lorsqu'on l'utilisait en tant qu'antiémétique aux doses plus élevées (174). Les étourdissements constituent l'effet d'intoxication le plus courant avec Sativex^{MD}, signalé à la base chez 35 % des patients qui tiraient leur dose; l'incidence rapportée de cet effet dans l'utilisation à long terme est d'environ 25 % (940). Tous les autres effets semblables à l'intoxication sont rapportés par moins de 5 % des utilisateurs (à l'exception de la somnolence, qui figure à 7 %) (940). Les autres événements signalés dans le cas de Sativex^{MD} comprennent la désorientation et la dissociation. **Bon nombre des effets sur le SNC mentionnés ci-dessus, sinon tous, se manifestent aussi avec le cannabis.**

7.7.1 Cognition

Les effets aigus du cannabis sur la cognition ont fait l'objet d'un examen par Lundqvist (235). Le cannabis nuit aux facultés cognitives comme la mémoire à court terme, l'attention, la concentration, la fonction exécutive et la perception visuelle (180,941,942). On a utilisé le test de mémoire des chiffres pour faire une estimation des effets du cannabis sur la mémoire à court terme, mais les résultats étaient contradictoires. Les différences peuvent être attribuables à la dose utilisée, à la procédure utilisée pour fumer le produit ou si le test de mémoire des chiffres évalue le rappel vers l'avant ou vers l'arrière (943). L'intoxication au cannabis nuit grandement à la capacité d'apprendre et de se rappeler de listes de mots ou de courts récits (944).

Les effets à long terme du cannabis sur la cognition demeurent controversés. Certaines études rapportent un lien positif entre la consommation de cannabis et de déficits cognitifs (945,946,947) ou laissent entendre que les déficits cognitifs perdurent après l'abstinence (180,941,948,949). D'autres études n'ont relevé aucun lien entre l'utilisation de cannabis et un déclin cognitif à long terme (948,949). Les limites méthodologiques et l'absence d'effets considérables ont contribué à des difficultés dans l'évaluation des effets de l'utilisation chronique et pourraient aider à expliquer les écarts entre les études (950,951). Néanmoins, les études laissent généralement entendre que les consommateurs chroniques de cannabis souffrent de différents degrés de déficits cognitifs qui pourraient être de longue durée (127). Selon une étude transversale, l'utilisation prolongée de cannabis ingéré ou inhalé chez les patients atteints de sclérose en plaques était associée à une efficacité diminuée de divers domaines cognitifs (p. ex. vitesse de traitement des renseignements, mémoire de travail, fonction exécutive et perception visuospatiale) (178). Une étude longitudinale prospective récemment publiée portant sur l'association entre l'utilisation persistante de cannabis et le fonctionnement neuropsychologique dans une cohorte de naissances de 1 037 personnes suivies sur une période de 20 ans a déterminé qu'une utilisation persistante de cannabis à compter de l'adolescence était associée à un déclin neuropsychologique global statistiquement significatif dans un grand nombre d'aspects du fonctionnement (952). De plus, l'arrêt de la consommation de cannabis pendant une période d'un an ou plus n'a pas semblé rétablir entièrement le fonctionnement neuropsychologique chez les consommateurs de cannabis persistants depuis l'adolescence (952).

7.7.2 Fonction psychomotrice

Même si aucune étude n'a encore été effectuée pour examiner les effets du cannabis ou de l'exposition aux cannabinoïdes psychoactifs sur la fonction psychomotrice chez les personnes qui utilisent ces substances uniquement à des fins médicales, il est notoire que l'exposition à de telles substances nuit à la fonction psychomotrice (118) et que les patients doivent être avertis de ne pas conduire ou de faire fonctionner de la machinerie complexe après avoir fumé ou mangé du cannabis, ou après avoir consommé des médicaments cannabinoïdes psychoactifs (p. ex. dronabinol, nabilone, nabiximols).

Une étude croisée à double insu et contrôlée par placebo qui faisait une comparaison des effets d'une dose moyenne de dronabinol (20 mg) et de deux décoctions de lait de chanvre contenant des doses moyennes (16,5 mg) ou élevées (45,7 mg) de THC a rapporté un affaiblissement grave de plusieurs compétences nécessaires pour conduire de manière sécuritaire (953). Une dose « modérée » (21 mg de THC) était associée à des affaiblissements des compétences motrices et perceptives nécessaires pour conduire de façon sécuritaire (954). Lors d'une étude, le déficit du fonctionnement semblait moins important chez les grands consommateurs de cannabis, comparativement aux consommateurs occasionnels, possiblement en raison du développement d'une tolérance ou d'un comportement compensatoire (169). On a proposé que, contrairement à la consommation d'alcool, les consommateurs de cannabis soient conscients de leur niveau d'intoxication et compensent en devenant extrêmement prudents; dans les tâches comme la conduite automobile, ce type de comportement se traduit par une baisse de vitesse, une baisse de la fréquence de dépassements et une augmentation de la distance entre véhicules (955,956). D'autres personnes sont en désaccord avec cette affirmation ((957), aussi (176)).

Une récente étude croisée, randomisée, contrôlée par placebo, à double insu et constituée de trois groupes a laissé entendre que l'administration de dronabinol nuisait à la conduite de manière liée à la dose chez les consommateurs occasionnels (qui consommaient des cannabinoïdes de 5 à 36 fois par année) et chez les grands consommateurs (qui fumaient d'un à trois joints par jour, > 160 fois par année) (958). Cependant, le déficit semblait moins important chez les grands consommateurs, possiblement en raison de la tolérance (958). Les auteurs indiquent que l'affaiblissement des facultés nécessaires pour conduire après avoir consommé du dronabinol possédait une pertinence clinique et semblable à celle des conducteurs qui utilisent leur véhicule lorsque la concentration d'alcool dans leur sang est supérieure à 0,8 mg/mL (0,08 g%) (958). Environ 25 % des « grands consommateurs » ont présenté un affaiblissement de leurs facultés équivalent ou plus grave que celui signalé pour les conducteurs dont la concentration d'alcool dans le sang est de 0,5 mg/mL (0,05 g%). L'affaiblissement des facultés nécessaires pour conduire après avoir consommé du dronabinol était évident, même si les concentrations plasmatiques de THC étaient relativement faibles (située de 2 à 10 ng/mL) (175,958).

Une récente étude de cas-témoin faisait une estimation du risque d'accident posé par différentes substances, notamment l'alcool, les médicaments et les drogues illégales, et a déterminé que le rapport de probabilité concernant le risque d'accident pour toutes les concentrations de THC mesurées (1 à > 5 ng/mL) était statistiquement significatif (959). Aux concentrations de ≥ 2 ng/mL de THC dans le sang total, le risque d'avoir un accident était beaucoup plus grand (959). Une étude a déterminé que le risque de responsabilité en matière d'accidents de la route mortels lorsqu'une personne conduit sous les effets du cannabis augmentait selon les concentrations sanguines de THC, de telle sorte que l'on peut constater une forte relation de dose à effet entre le risque de responsabilité d'accidents de la route mortel et les concentrations sanguines de THC. L'étude a révélé que le rapport de probabilité d'avoir un accident mortel passait de 2,18 si les concentrations sanguines étaient situées entre 0 et 1 ng/mL de THC, à 4,72 si les concentrations sanguines de THC étaient de ≥ 5 ng/mL (960). Les conclusions de cette étude appuient davantage la notion de relation causale entre la consommation de cannabis et les accidents (960). Une autre étude laissait entendre que les conducteurs jugés comme ayant des facultés affaiblies (par un médecin des services de police) avaient des concentrations sanguines de THC plus élevées que les conducteurs jugés comme n'ayant pas les facultés affaiblies (médiane : 2,5 ng/mL par rapport à 1,9 ng/mL) (961). À l'aide d'un modèle de régression logique binaire, le rapport de probabilité en ce qui a trait au pronostic de facultés affaiblies semblait augmenter au fil des concentrations de drogue, à compter de 2,9 ng/mL et plus (961). Les concentrations sériques de THC situées entre 2 et 5 ng/mL ont été établies en tant que seuil au-dessus duquel les facultés affaiblies provoquées par le THC en matière de conduite deviennent apparentes (133,959). Le déficit du fonctionnement après la consommation de cannabis était signalé comme étant le plus élevé au cours de la première heure après avoir fumé, et d'une à deux heures après la consommation par voie orale, pour ensuite baisser après trois ou quatre heures (ou plus longtemps en cas d'ingestion par voie orale) (862,961).

Une méta-analyse récente d'études d'observation portant sur la consommation aiguë de cannabis et le risque de collision entre véhicules à moteur rapportait que conduire sous les effets du cannabis était associé à un risque beaucoup plus élevé de collisions entre véhicules à moteur, comparativement à la conduite sans faculté affaiblie, avec un rapport de probabilité de 1,92 (intervalle de confiance de 95 % = 1,35, 2,73; $p = 0,0003$) (175). Les estimations de risque de collision étaient plus élevées dans les études de cas-témoin et les études de collisions mortelles que dans les études de responsabilité et les études de collisions non mortelles (175). On a signalé que les personnes qui prennent le volant au cours d'une heure après avoir consommé du cannabis sont près de deux fois plus susceptibles de subir des accidents impliquant des véhicules motorisés que ceux qui ne consomment pas de cannabis (954). Dans le cadre de cette méta-analyse, seules les études d'observation comptant un groupe témoin ou un groupe de comparaison, ce qui comprenait notamment les concepts de cohorte (étude historique prospective), de cas-témoins et de responsabilité, à l'exclusion des études expérimentales en laboratoire ou des études en simulateur (175). De plus, seules les études qui évaluaient l'utilisation aiguë ou récente de cannabis ont été examinées. Cette méta-analyse appuie les conclusions d'autres études qui laissent entendre que la consommation de cannabis nuit à l'exécution des tâches cognitives et motrices nécessaires pour conduire de manière sécuritaire, ce qui augmente le risque de collision (175). Bien que des études sur simulateurs de conduite aient signalé un effet de dose-réponse dans lequel les concentrations élevées de THC étaient associées à un plus grand risque d'accident, des effets de dose-réponse n'ont pu être établis dans cette étude (175).

Une étude contrôlée par placebo, contre-balançée, à double insu sur simulateur de conduite a signalé que la faculté de conduite était plus affaiblie chez les sujets qui consommaient de l'alcool conjointement à des doses faibles ou élevées de THC en fumant des cigarettes de cannabis (176). Le niveau de THC détecté dans le sang était plus élevé lorsque le cannabis était consommé conjointement avec l'alcool que seul (176). Il semblait aussi que les consommateurs de cannabis réguliers faisaient plus d'erreurs que les consommateurs de cannabis non réguliers lorsqu'ils conduisaient (176).

Une méta-analyse et un examen systématique récent ont conclu que, après un ajustement afin d'étudier la qualité, l'utilisation de cannabis était associée à un risque estimé sept fois plus grand d'avoir un accident mortel, l'utilisation de benzodiazépines était associée à un risque estimé deux fois plus grand d'avoir un accident mortel, et l'utilisation d'opiacés était associée à un risque estimé trois fois plus grand d'avoir un accident mortel (177). À l'inverse, l'utilisation de cannabis était associée à un risque estimé 1,5 fois plus grand d'avoir un accident qui ne provoque que des blessures, l'utilisation de benzodiazépines était associée à un risque estimé 0,71 fois plus grand, alors que les opiacés étaient associés à un risque 21 fois plus grand d'avoir un accident ne provoquant que des blessures (177).

7.7.3 Effets psychiatriques

7.7.3.1 Réactions psychotiques aiguës

L'utilisation de cannabis et de cannabinoïdes a été liée à des épisodes de psychose aiguë chez les utilisateurs réguliers, tout comme ceux qui n'avaient jamais consommé de drogue (122,145,962). Dans un rapport, deux patients en santé qui avaient participé à un essai contrôlé randomisé (ECR) mesurant les effets des cannabinoïdes administrés par voie orale (y compris le dronabinol ou les décoctions de cannabis) sur la fonction psychomotrice ont éprouvé des réactions psychotiques aiguës suite à leur exposition au cannabis (145). Les sujets n'avaient aucun antécédent psychiatrique et ne prenaient aucun médicament conjointement, mais étaient des utilisateurs réguliers « occasionnels » de cannabis. Lors d'un autre ECR, 22 sujets en santé qui possédaient aussi des antécédents d'utilisation occasionnelle du cannabis, ne prenaient aucun médicament conjointement et sans trouble psychiatrique ont reçu des doses intraveineuses de Δ^9 -THC parallèles aux concentrations plasmatiques maximales de THC obtenues en fumant des cigarettes de cannabis contenant 1 à 3,5 % de Δ^9 -THC (140). L'administration de la drogue a été associée à différents effets aigus, transitoires, comportementaux et cognitifs, notamment la méfiance, des délires paranoïdes et grandioses, des pensées désorganisées et des illusions. On a aussi signalé une dépersonnalisation, une déréalisation, des perceptions sensorielles déformées, des sentiments d'irréalité et de ralentissement extrême du temps. De plus, on a observé un affect émoussé, une diminution des rapports, un manque de spontanéité, un retard psychomoteur et un repli sur soi. Une autre étude a signalé des résultats semblables (963).

7.7.3.2 Anxiété, dépression et trouble bipolaire

Anxiété et dépression

Le cannabis est reconnu pour provoquer un épisode aigu et bref d'anxiété, ressemblant souvent à une crise de panique; ce phénomène se produit plus couramment chez les nouveaux consommateurs de cannabis et ceux qui ont consommé des doses plus élevées de cannabis ou de THC (> 5 mg de Δ^9 -THC par voie orale), et aussi lorsque le cannabis est consommé dans un environnement nouveau ou stressant (147,155). Bien que les essais cliniques sur le cannabis ou le Δ^9 -THC administré par voie orale pour traiter l'anxiété ou la dépression révèlent une absence d'amélioration ou encore une aggravation de ces troubles (964,965,966,967), il existe certaines données selon lesquelles le cannabis ou les cannabinoïdes pourraient être utiles dans le traitement de l'anxiété ou de la dépression liée à d'autres troubles (p. ex. douleur chronique, état de stress post-traumatique). Pour plus de renseignements sur les utilisations thérapeutiques possibles du cannabis ou des cannabinoïdes pour traiter l'anxiété et la dépression, veuillez consulter la section 4.8.5.1.

Les études réalisées sur le sujet du cannabis et de la dépression sont relativement rares et contradictoires. Un examen de 2003 a signalé que le niveau de comorbidité entre l'utilisation élevée ou problématique de cannabis et la dépression lors d'enquêtes sur la population générale dépasse ce qui serait normalement attribuable au hasard (968). Les auteurs ont aussi relevé une association modeste entre l'utilisation régulière ou problématique précoce et la dépression plus tard dans la vie. Toutefois, les limites quant aux études disponibles sur le cannabis et la dépression, y compris les limites dans les concepts d'études, de même que dans la capacité de mesurer la consommation de cannabis et de mesurer la dépression ont aussi été soulignées. Une étude réalisée aux É.-U. sur les adultes à l'aide de données tirées d'une enquête longitudinale nationale (n = 8 759) a déterminé que les probabilités de développer une dépression chez les personnes ayant consommé du cannabis au cours de la dernière année étaient 1,4 fois plus élevées que les probabilités des non-utilisateurs de développer une dépression (969). Toutefois, une fois les différences de groupe prises en compte, l'association n'était plus significative. Lors d'une étude réalisée en 2008, le même groupe a examiné le lien entre l'utilisation de cannabis et la dépression chez les jeunes à l'aide d'une cohorte longitudinale de 1 494 adolescents. Semblablement à l'étude sur les adultes, les résultats n'appuyaient pas le lien causal entre les problèmes de consommation de cannabis amorcés à l'adolescence et la dépression au début de l'âge adulte (970). À l'inverse, une autre étude faite aux É.-U. et axée sur les résultats du National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions (n = 43 093) a déterminé que la dépression majeure était grandement associée aux troubles de consommation du cannabis et à la dépendance au cannabis au cours de la vie (971). Une étude réalisée en 2007 qui utilisait des données provenant de la Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study a relevé un risque légèrement accru d'un premier épisode dépressif (rapport de probabilités = 1,62; 1,06 à 2,48) après avoir effectué un contrôle des facteurs de confusion importants (972). Un aspect plus important dans le cadre de cette étude était le risque grandement accru de trouble bipolaire (rapport de probabilité = 4,98; 1,80 à 13,81) avec l'utilisation de cannabis (consulter la section ci-dessous pour des renseignements sur le cannabis et le trouble bipolaire). Une relation dose-réponse était associée au risque de « tout trouble d'humeur » pour les utilisateurs presque quotidiens et les utilisateurs hebdomadaires, mais pas pour les utilisateurs qui en consommaient moins fréquemment. Une enquête auprès de 248 étudiants secondaires français a révélé que les consommateurs de cannabis possédaient des taux beaucoup plus élevés de comportements suicidaires, ainsi que de symptômes de dépression et d'anxiété, comparativement à ceux qui n'en consommaient pas (973). Une autre étude laissait entendre une association putative positive entre l'exposition au cannabis et les pensées suicidaires ou les tentatives de suicide prolongées chez les jeunes, bien que l'étude en question ait souffert d'un certain nombre de limites (974).

Trouble bipolaire

Le cannabis constitue l'une des drogues dont les personnes ayant reçu un diagnostic de trouble bipolaire abusent le plus fréquemment (148,975,976,977,978). Différentes études ont examiné le

lien entre la consommation de cannabis et le trouble bipolaire, son effet sur l'évolution de la maladie et son effet sur le respect du traitement.

Une étude prospective sur trois ans comptant 4 815 sujets a tenté de déterminer si une utilisation de cannabis de base augmentait le risque de développer des symptômes maniaques, si l'association entre l'utilisation de cannabis et les manies était indépendante de l'apparition de symptômes psychotiques, et si les manies de départ pouvaient prédire l'utilisation de cannabis lors du suivi (975). Les auteurs ont déterminé que l'utilisation de cannabis aux valeurs de base était associée à des manies par après (rapport de probabilités = 5,32, intervalle de confiance de 95 % : 3,59, 7,89). Après avoir pris en compte les facteurs de confusion, le lien persistait, bien qu'il ait diminué (rapport de probabilité = 2,70, intervalle de confiance de 95 % : 1,54, 4,75). Le risque de développer des symptômes maniaques semblait augmenter parallèlement à l'augmentation de la fréquence de base d'utilisation de cannabis (975). L'intensité des effets était plus grande pour les personnes qui consommaient du cannabis de trois à quatre jours/semaine, suivies de celles qui en consommaient quotidiennement et un à deux jours/semaine, et finalement par celles qui en consommaient d'un à trois jours/mois (975). Les auteurs ont rapporté que les symptômes maniaques aux données de base ne permettaient pas de prédire la consommation de cannabis pendant le suivi. Les résultats laissaient entendre que la consommation de cannabis augmentait le risque de développer des symptômes maniaques subséquents et que cet effet était lié à la dose (975).

Un autre groupe de chercheurs a effectué une étude prospective de cohorte sur cinq ans qui examinait trois groupes de patients : un groupe où un trouble de consommation de cannabis précédait l'apparition du trouble bipolaire, un autre où le trouble bipolaire précédait un trouble de consommation de cannabis et un groupe n'éprouvant qu'un trouble bipolaire (976). Les auteurs ont déterminé que la consommation de cannabis était associée à un allongement des épisodes affectifs (maniaques ou mixtes) et à des cycles rapides, mais il était impossible d'établir un lien causal entre l'utilisation de cannabis et le trouble bipolaire (976).

Une étude prospective distincte a fait un suivi d'un groupe de patients bipolaires de type I sur une période de 10 ans débutant à l'apparition de la maladie, et a conclu qu'il existait une forte association entre la consommation de cannabis et les épisodes ou les symptômes maniaques/hypomaniaques, et que l'abus de cette substance précédait ou coïncidait avec, sans toutefois suivre, les exacerbations de maladie affective (979).

Une étude d'observation prospective sur deux ans qui se penchait sur le résultat des traitements pharmacologiques de la manie (l'étude **European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication [EMBLEM]**) a fait un suivi de 3 459 patients internes et externes admissibles qui étaient traités pour une manie aiguë dans un trouble bipolaire, et cette étude a aussi évalué l'utilisation actuelle de cannabis des patients, de même que l'influence de l'exposition au cannabis sur les mesures des résultats du traitement clinique et social (148). L'étude a conclu qu'au cours d'une période de traitement d'un an, les consommateurs de cannabis respectaient moins leur traitement et présentaient des niveaux plus élevés de gravité globale de leur maladie, de manie et de psychose, comparativement aux non-consommateurs (148). Les consommateurs de cannabis ont aussi déclaré éprouver moins de satisfaction face à la vie (148).

Une étude préliminaire a déterminé que les patients ayant reçu un diagnostic de trouble bipolaire avec caractéristiques psychotiques étaient beaucoup plus susceptibles de présenter un polymorphisme fonctionnel dans la région du promoteur du gène du transporteur du 5-HT, mais aussi de recevoir un diagnostic d'abus/de dépendance en matière de cannabis, comparativement aux patients bipolaires qui ne présentaient aucun symptôme psychotique (978). Des études génétiques ont aussi soulevé la possibilité d'un lien entre les variantes alléliques du gène récepteur cannabinoïde *CNR1* et la susceptibilité aux troubles de l'humeur (980,981).

L'influence de la consommation de cannabis sur l'âge au moment de l'apparition de la schizophrénie et du trouble bipolaire (avec symptômes psychotiques) a fait l'objet d'une étude à l'aide d'une analyse de régression (150). Les auteurs de cette étude ont déterminé que même si l'utilisation de cannabis et d'autres substances était plus fréquente chez les patients atteints de

schizophrénie que chez ceux ayant reçu un diagnostic de trouble bipolaire, la consommation de cannabis était néanmoins associée à une baisse de l'âge au moment de l'apparition chez les deux troubles (150). La consommation de cannabis précédait aussi la première hospitalisation dans la grande majorité des cas (95,4 %). De plus, la période de consommation la plus intensive (« plusieurs fois par jour ») précédait la première admission dans 87,1 % des cas (150). Chez les patients bipolaires, la consommation de cannabis baissait l'âge au moment de l'apparition par une moyenne de neuf ans (150). À l'opposé, chez les patients schizophrènes, la consommation de cannabis baissait l'âge au moment de l'apparition de la maladie par une moyenne de 1,5 an (150). Aucune différence importante n'a été remarquée dans l'âge au moment de l'apparition de la maladie entre les hommes et les femmes dans l'un ou l'autre des groupes diagnostiques (150).

Une autre étude a examiné les facteurs associés à l'âge au moment de l'apparition du trouble bipolaire et a aussi examiné la séquence d'apparition de la consommation excessive de substances et du trouble bipolaire (982). Un total de 151 patients atteints de trouble bipolaire (de type I ou II) et qui recevaient un traitement psychiatrique ont participé à l'étude. Les auteurs ont déterminé que, comparativement à la consommation d'alcool, une consommation excessive de cannabis (définie comme répondant aux critères du DMS-IV sur le trouble de consommation de substances ou une consommation hebdomadaire de cannabis sur une période d'au moins quatre ans) était associée à un âge plus précoce au moment de l'apparition, comparativement à la consommation d'alcool chez les troubles bipolaires primaires et secondaires, même après avoir fait un ajustement des variables confusielles (982). De plus, l'âge moyen au début de la consommation excessive de cannabis précédait l'âge au moment de l'apparition du trouble bipolaire; cette donnée était inversée dans le groupe concernant l'alcool (982).

Une étude signalait que lorsqu'on les comparait aux témoins, les patients atteints de trouble bipolaire étaient presque sept fois (intervalle de confiance de 95 % : 5,41, - 8,52) plus susceptibles de présenter des antécédents de consommation de cannabis au cours de leur vie (977). De plus, cette association semblait indépendante du sexe. Les patients qui avaient consommé le cannabis après l'apparition des symptômes bipolaires ou en même temps étaient plus jeunes au moment de l'apparition du trouble (17,5 ans par rapport à 21,5 ans) (977). De plus, ceux qui avaient consommé du cannabis avant l'apparition d'un épisode bipolaire étaient 1,75 fois (intervalle de confiance de 95 % : 1,05, - 2,91) plus susceptibles de présenter une incapacité attribuable au trouble bipolaire (977).

En dernier lieu, une analyse rétrospective d'une grande cohorte de sujets bipolaires de type I avec ou sans antécédent de trouble de consommation de cannabis a signalé que les patients bipolaires atteints d'un trouble de consommation de cannabis étaient d'un âge semblable à celui des patients sans un tel trouble de consommation au moment de l'apparition de la maladie (983). Toutefois, les patients atteints d'un trouble de consommation de cannabis étaient plus susceptibles d'avoir éprouvé une psychose à un certain moment pendant leur maladie, comparativement aux patients qui n'avaient jamais répondu aux critères du trouble de consommation (983).

7.7.3.3 Schizophrénie et psychose

Le système endocannabinoïde a été associé à la pathogenèse de la schizophrénie et de la psychose (veuillez consulter la section 4.8.5.5 pour plus de renseignements). Les personnes atteintes de schizophrénie ou ayant des antécédents familiaux de ce trouble sont susceptibles de courir un plus grand risque d'effets psychiatriques indésirables provoqués par la consommation de cannabis ou l'utilisation de cannabinoïdes psychoactifs comme le Δ^9 -THC (152). La consommation de cannabis élevée peut aggraver les symptômes psychotiques et provoquer plus de rechutes. Aussi, les personnes qui consomment du cannabis courent un risque plus élevé de mauvais pronostic (118,138,984,985). La consommation de cannabis autodéclarée à l'adolescence a été associée à un risque accru de développer une schizophrénie, et ce risque était relié à la fréquence d'exposition au cannabis (986). 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 trouble psychotique chez ceux ayant consommé du cannabis, et laissait entendre que l'exposition au cannabis parmi les adolescents vulnérables sur le plan psychologique devrait être fortement déconseillée (987). On a aussi étudié la relation entre la consommation de cannabis et les symptômes psychotiques dans une cohorte de 2 437 jeunes (âgés de 14 à 24 ans) qui possédaient une prédisposition à la psychose

supérieure à la moyenne et qui avaient consommé du cannabis pour la première fois pendant leur adolescence (146). Les auteurs ont établi une relation de dose-réponse entre la fréquence de consommation du cannabis et le risque de psychose. L'effet de la consommation de cannabis était aussi beaucoup plus fort chez les personnes possédant une prédisposition à la psychose. Un examen systématique des données concernant la consommation de cannabis et la présence de résultats psychotiques ou affectifs en santé mentale a rapporté un risque accru de résultat psychotique chez les personnes qui avaient déjà consommé du cannabis par rapport à celles qui ne l'avaient jamais fait (rapport de probabilité = 1,41) (141). De plus, les conclusions ont semblé indiquer un effet lié à la dose, avec un risque accru pour les personnes qui consommaient du cannabis plus fréquemment (rapport de probabilités = 2,09) (149,150).

Lors d'une étude, le lien entre l'âge au moment de l'apparition de la psychose et les autres caractéristiques cliniques chez un échantillon de patients bien caractérisés ayant reçu un diagnostic de trouble bipolaire avec psychose, de trouble schizo-affectif ou de schizophrénie a été examiné (149). L'étude a conclu que l'utilisation abusive/la dépendance au cannabis au cours de la vie était associée à un âge beaucoup plus précoce au moment de l'apparition de la psychose (3,1 ans, intervalle de confiance de 95 % : 1,4 - 4,8) (149). De plus, parmi les patients atteints d'utilisation abusive/dépendance au cannabis au cours de la vie, l'âge au moment de l'apparition de la consommation abusive/dépendance au cannabis précédait l'apparition d'une maladie psychotique de presque trois ans encore (149). Toutefois, les patients qui avaient reçu un diagnostic de consommation abusive/dépendance au cannabis au cours de la vie et un diagnostic de consommation abusive/dépendance à l'alcool au cours de la vie avaient un âge beaucoup plus avancé au moment de l'apparition de la psychose (149).

Une autre étude a examiné l'influence de la consommation de cannabis sur l'âge au moment de l'apparition de la schizophrénie et du trouble bipolaire (avec symptômes psychotiques) à l'aide d'une analyse de régression (150). Les auteurs de cette étude ont déterminé que bien que la consommation de cannabis et d'autres substances soit plus fréquente chez les patients atteints de schizophrénie que chez ceux atteints de trouble bipolaire, la consommation de cannabis était néanmoins associée à une baisse de l'âge au moment de l'apparition chez les deux troubles (150). La consommation de cannabis précédait aussi la première l'hospitalisation dans la plupart des cas (95,4 %) et, la période d'utilisation la plus intensive (« plusieurs fois par jour ») précédait la première admission dans 87,1 % des cas (150). Chez les patients bipolaires, la consommation de cannabis baissait l'âge au moment de l'apparition de la maladie par une moyenne de neuf ans (150), comparativement aux patients schizophrènes, chez qui la consommation de cannabis baissait l'âge par une moyenne de 1,5 an (150). Aucune différence importante n'a été remarquée dans l'âge au moment de l'apparition entre les hommes et les femmes dans l'un ou l'autre des groupes diagnostiques (150).

Même si la consommation de cannabis augmente le risque de psychose, il ne s'agit que d'un seul facteur dans un ensemble beaucoup plus grand de facteurs contributifs (988).

Facteurs génétiques

Un grand nombre d'études ont examiné l'influence de facteurs génétiques possibles dans le développement de la psychose et de la schizophrénie, plus particulièrement en tant que fonction d'interaction avec la consommation de cannabis. Certaines études ont mis l'accent sur le rôle des polymorphismes génétiques dans le gène catéchol-O-méthyltransférase (*COMT*) (686,687,688,689,690), alors que d'autres se sont centrées sur les polymorphismes du gène *AKT1* (691,692,693) ou le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (*BDNF*) (989).

La schizophrénie et le gène catéchol-O-méthyltransférase (COMT)

La catéchol-O-méthyltransférase (*COMT*) régule la décomposition des catécholamines, notamment des neurotransmetteurs comme la dopamine, l'adrénaline et la noradrénaline (690). Une mutation faux-sens du codon 158 dans le gène *COMT*, ce qui provoque une substitution de la méthionine (Met) à la valine positionnelle (Val) (Val158Met), entraîne une enzyme dont l'activité est plus faible et un catabolisme de la dopamine conséquemment plus lent (990,991). On sait que les changements dans la tonicité et la signalisation dopaminergique influence la fonction neurophysiologique et que ces changements joueraient un rôle dans la physiopathologie de la

schizophrénie (992). Même si une étude d'association à grande échelle et une méta-analyse n'ont pas réussi à établir un lien solide entre le polymorphisme de la *COMT* Val158Met et la vulnérabilité à la schizophrénie (993), les preuves recueillies de données génomiques fonctionnelles convergentes indiquent que le gène *COMT* (de même que les gènes *CNR1* et 2) joue un rôle dans la physiopathologie de la schizophrénie (994). Caspi et coll. (686) ont fait un suivi d'une cohorte épidémiologique de naissances constituée de 1 037 enfants de manière longitudinale au cours des 30 premières années de vie. Ils ont conclu que le génotype homozygote *COMT* Val/Val interagissait avec la consommation de cannabis débutée à l'adolescence, mais non avec la consommation débutée à l'âge adulte, pour prédire l'émergence d'une psychose à l'âge adulte (686). Les études subséquentes ont confirmé et enrichi ces constatations (687,688,689,690,693). Les porteurs de l'allèle Val étaient les plus sensibles aux expériences psychotiques provoquées par le Δ^9 -THC (surtout s'ils obtenaient un résultat élevé selon une évaluation du risque de psychose) et étaient aussi plus sensibles aux défaillances de la mémoire et de l'attention provoquées par le Δ^9 -THC, comparativement aux porteurs de l'allèle Met (687). Les porteurs homozygotes de l'allèle Val, mais non les sujets possédant le génotype homozygote Met, présentaient une augmentation dans l'incidence des hallucinations après avoir été exposé au cannabis, cependant ce résultat était conditionnel à des preuves psychométriques de risque de psychose (688). Les patients hétérozygotes Val/Met semblaient aussi plus sensibles aux effets du cannabis que les homozygotes Met, mais moins sensibles que les homozygotes Val (688). Une autre étude laissait entendre que la consommation de cannabis pourrait diminuer l'effet retardataire (protecteur) de l'allèle *COMT* Met en matière d'influence sur l'âge d'apparition de la psychose (689). Ces conclusions étaient appuyées et enrichies par une étude subséquente démontrant que les personnes qui commençaient à consommer du cannabis plus tôt étaient plus jeunes lors de l'apparition de troubles psychiatriques et que les porteurs du génotype homozygote Val étaient plus jeunes à l'apparition de la psychose comparativement aux porteurs du Met (690). Les auteurs de cette étude ont conclu que l'interaction entre les gènes et l'environnement (c'est-à-dire la combinaison du polymorphisme de la *COMT* Val à Met et la consommation de cannabis) peut moduler l'émergence d'une psychose chez les adolescents (690). Ensemble, ces études laissent aussi entendre la présence d'un effet entre les gènes et la dose, avec un risque accru de maladie chez les homozygotes Val/Val, un risque modéré chez les hétérozygotes Val/Met et un risque moins important chez les homozygotes Met/Met.

La schizophrénie et le gène AKT1

D'autres études ont mis l'accent sur le rôle de *AKT1*, un gène qui code une protéine kinase participant aux cascades de signalisation des récepteurs de la dopamine et des cannabinoïdes, et jouant un rôle dans la régulation du métabolisme cellulaire, le stress cellulaire, la régulation du cycle cellulaire et l'apoptose, de même que la régulation de la taille et la survie cellulaire des neurones (691). Lors d'une étude, les auteurs ont trouvé des traces d'interaction entre les gènes et l'environnement, celle-ci entre un polymorphisme de nucléotide unique dans le gène *AKT1* (rs2494732, polymorphisme homozygote C/C) et la consommation de cannabis (692). Les personnes présentant un polymorphisme homozygote C/C couraient un risque environ deux fois plus élevé de recevoir un diagnostic de trouble psychotique après avoir consommé du cannabis de manière quotidienne ou hebdomadaire (692). À l'inverse, les personnes hétérozygotes C/T ne couraient qu'un risque légèrement plus élevé de développer une psychose reliée au cannabis, comparativement aux homozygotes T/T qui ont servi de groupe témoin (692). Lors d'une autre étude réalisée par le même groupe, les personnes possédant un polymorphisme homozygote C/C rs2494732 présentaient un déficit d'attention soutenue, mais non en mémoire verbale, même en l'absence de consommation actuelle de cannabis (691).

La schizophrénie et le gène du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF)

Une étude a déterminé que la consommation de cannabis, avant un diagnostic de schizophrénie, était associée à une baisse de l'âge au moment de l'apparition d'un trouble psychotique, ce qui provoquait une baisse de l'âge au moment de la première admission de presque trois ans (989). De plus, une association liée à la dose entre la consommation de cannabis et l'âge au moment de l'apparition de symptômes psychotiques a été établie, l'apparition du trouble psychotique étant plus précoce chez les plus grands consommateurs (989). On a aussi relevé un lien important entre un âge de première consommation de cannabis plus précoce et une apparition de trouble psychotique plus rapide, même après avoir effectué un contrôle des facteurs confusionnels possibles (989). Dans cette étude, la consommation de cannabis permettait de prédire de manière indépendante

l'apparition d'un trouble psychotique chez les hommes, alors que chez les femmes la consommation de cannabis n'était associée qu'à l'âge au moment de l'apparition du trouble psychotique chez les personnes porteuses d'une mutation de l'allèle Met dans le gène du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (*BDNF*). Les porteuses de l'allèle mutant Met présentaient des symptômes psychotiques sept ans plus tôt que les patients qui n'avaient pas consommé de cannabis et qui possédaient un génotype *BDNF* Val/Val (989).

Pour conclure, compte tenu des données probantes laissant entendre une forte composante génétique dans la modulation de la psychose, et surtout dans la psychose ou la schizophrénie précipitée par la consommation de cannabis, le prélèvement d'antécédents médicaux exhaustifs, particulièrement ceux qui comprennent des antécédents ou une évaluation psychiatriques, serait très utile pour déterminer si le cannabis ou les cannabinoïdes représentent une possibilité thérapeutique raisonnable et viable.

7.7.3.4 Syndrome amotivationnel

On utilise habituellement le terme « syndrome amotivationnel » pour désigner des personnes qui présentent de l'apathie, un manque de motivation, un retrait social, un cercle d'intérêts plus étroit, une léthargie, un déficit de la mémoire, un déficit de la concentration, un jugement affaibli et de mauvais résultats professionnels (995).

Certains chercheurs proposent que la consommation élevée et chronique est liée au développement d'un tel syndrome (995); la désintoxication entraîne la disparition des symptômes (152,996). D'autres chercheurs n'ont trouvé aucune relation de causalité de ce genre (995,997).

8.0 Surdose/toxicité

Les valeurs DL_{50} chez les rats auxquels on a administré des doses uniques de THC ou d'extrait de cannabis brut par voie orale se situent environ à 1 000 mg/kg (998). Les chiens et les singes sont capables de tolérer des doses orales de THC ou d'extrait de cannabis beaucoup plus élevées de 3 000 mg/kg (ou plus dans certains cas) (998). La dose de THC mortelle administrée par intraveineuse estimée pour l'humain est de 30 mg/kg (2 100 mg/70 kg) (174), bien qu'il n'y ait eu aucune preuve consignée de décès attribuable exclusivement à une surdose de cannabis à ce jour. On observe des symptômes importants sur le SNC aux doses orales de 0,4 mg/kg de dronabinol (Marinol^{MD}) (174). Le cannabis et le THC produisent souvent des effets physiques non voulus, habituellement des étourdissements, une sédation, une intoxication, une défaillance transitoire des fonctions sensorielles et perceptives, de la maladresse, un assèchement de la bouche, une baisse de la tension artérielle ou une augmentation de la fréquence cardiaque (174,999). Les effets indésirables sont généralement tolérables, et sont assez semblables à ceux éprouvés avec d'autres médicaments (118). Les rares complications aiguës (comme les crises de panique, la psychose, les convulsions, etc.) qui peuvent se présenter au service des urgences d'un hôpital peuvent être gérées à l'aide de mesures conservatrices, comme réassurer le patient dans un milieu calme et administrer des benzodiazépines, au besoin (1000). Tel qu'indiqué pour la surdose de Marinol^{MD} (174), les signes et les symptômes observés du cannabis fumé ou ingéré sont une extension des effets psychotomimétiques et physiologiques du THC. 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.

Liste des références

1. RODRIGUEZ DE FONSECA, F., I. DEL ARCO, F. J. BERMUDEZ-SILVA, A. BILBAO et autres « The endocannabinoid system: physiology and pharmacology », dans *Alcohol Alcohol.*, vol. 40, 2005, p. 2-14.
2. SERRANO, A., et L. H. PARSONS. « Endocannabinoid influence in drug reinforcement, dependence and addiction-related behaviors », dans *Pharmacol.Ther.*, vol. 132, 2011, p. 215-241.
3. MACCARRONE, M., V. GASPERI, M. V. CATANI, T. A. DIEP et autres. « The endocannabinoid system and its relevance for nutrition », dans *Annu.Rev.Nutr.*, vol. 30, 2010, p. 423-440.
4. AGGARWAL, S. K. « Cannabinergic Pain Medicine: A Concise Clinical Primer and Survey of Randomized-controlled Trial Results », dans *Clin.J.Pain.*, vol. 29, 2012, p. 162-171.
5. BRADSHAW, H. B., et J. M. WALKER. « The expanding field of cannabimimetic and related lipid mediators », dans *Br.J.Pharmacol.*, vol. 144, 2005, p. 459-465.
6. DE PETROCELLIS, L., et V. DI MARZO. « An introduction to the endocannabinoid system: from the early to the latest concepts », dans *Best.Pract.Res.Clin.Endocrinol.Metab.* vol. 23, 2009, p. 1-15.
7. DE PETROCELLIS, L., et V. DI MARZO. « Non-CB1, non-CB2 receptors for endocannabinoids, plant cannabinoids, and synthetic cannabimimetics: focus on G-protein-coupled receptors and transient receptor potential channels », dans *J.Neuroimmune.Pharmacol.*, vol. 5, 2010, p. 103-121.
8. O'SULLIVAN, S. E., et D. A. KENDALL. « Cannabinoid activation of peroxisome proliferator-activated receptors: potential for modulation of inflammatory disease », dans *Immunobiology*, vol. 215, 2010, p. 611-616.
9. HANSEN, H. S. « Palmitoylethanolamide and other anandamide congeners. Proposed role in the diseased brain », dans *Exp.Neurol.* vol. 224, 2010, p. 48-55.
10. BEN-SHABAT, S., E. FRIDE, T. SHESKIN, T. TAMIRI et autres. « An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity », dans *Eur.J.Pharmacol.* vol. 353, 1998, p. 23-31.
11. QUARTA, C., R. MAZZA, S. OBICI, R. PASQUALI et autres. « Energy balance regulation by endocannabinoids at central and peripheral levels », dans *Trends Mol.Med.* vol. 17, 2011, p. 518-526.
12. BATTISTA, N., M. DI TOMMASO, M. BARI, M., et M. MACCARRONE. « The endocannabinoid system: an overview », dans *Front.Behav.Neurosci.* vol. 6, 2012, p. 9-
13. HORVATH, B., P. MUKHOPADHYAY, G. HASKO et P. PACHER. « The endocannabinoid system and plant-derived cannabinoids in diabetes and diabetic complications », dans *Am.J.Pathol.*, vol. 180, 2012, p. 432-442.
14. HERMANSON, D. J., et L. J. MARNETT. « Cannabinoids, endocannabinoids, and cancer », dans *Cancer Metastasis Rev.*, vol. 30, 2011, p. 599-612.
15. ROUZER, C. A., et L. J. MARNETT. « Endocannabinoid oxygenation by cyclooxygenases, lipoxygenases, and cytochromes P450: cross-talk between the eicosanoid and endocannabinoid signaling pathways », dans *Chem.Rev.*, vol. 111, 2011, p. 5899-5921.
16. PERTWEE, R. G. « The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin », dans *Br.J.Pharmacol.*, vol. 153, 2008, p. 199-215.

17. DI MARZO, V., F. PISCITELLI et R. MECHOULAM. « Cannabinoids and endocannabinoids in metabolic disorders with focus on diabetes », dans *Handb.Exp.Pharmacol.*, 2011, p. 75-104.
18. BAB, I., et A. ZIMMER. « Cannabinoid receptors and the regulation of bone mass », dans *Br.J.Pharmacol.*, vol. 153, 2008, p. 182-188.
19. HOWLETT, A. C., F. BARTH, T. I. BONNER, G. CABRAL et autres. « International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors », dans *Pharmacol.Rev.*, vol. 54, 2002, p. 161-202.
20. PERTWEE, R. G., A. C. HOWLETT, M. E. ABOOD, S. P. ALEXANDER et autres. « International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB and CB₂ », dans *Pharmacol.Rev.*, vol. 62, 2010, p. 588-631.
21. KRAFT, B. « Is there any clinically relevant cannabinoid-induced analgesia? », dans *Pharmacology*, vol. 89, 2012, p. 237-246.
22. GUINDON, J., et A. G. HOHMANN. « The endocannabinoid system and pain », dans *CNS.Neurol.Disord Drug Targets*, vol. 8, 2009, p. 403-421.
23. TEIXEIRA, D., D. PESTANA, A. FARIA, C. CALHAU et autres. « Modulation of adipocyte biology by delta(9)-tetrahydrocannabinol », dans *Obesity (Silver Spring)*, vol. 18, 2010, p. 2077-2085.
24. GREINEISEN, W. E., et H. TURNER. « Immunoactive effects of cannabinoids: considerations for the therapeutic use of cannabinoid receptor agonists and antagonists », dans *Int.Immunopharmacol.*, vol. 10, 2010, p. 547-555.
25. JEAN-GILLES, L., B. GRAN et C. S. CONSTANTINESCU. « Interaction between cytokines, cannabinoids and the nervous system », dans *Immunobiology*, vol. 215, 2010, p. 606-610.
26. RICE, W., J. M. SHANNON, F. BURTON et D. FIEDELDEY. « Expression of a brain-type cannabinoid receptor (CB1) in alveolar Type II cells in the lung: regulation by hydrocortisone », dans *Eur.J.Pharmacol.*, vol. 327, 1997, p. 227-232.
27. SHMIST, Y. A., I. GONCHAROV, M. EICHLER, V. SHNEYVAYS et autres. « Delta-9-tetrahydrocannabinol protects cardiac cells from hypoxia via CB2 receptor activation and nitric oxide production », dans *Mol.Cell Biochem.*, vol. 283, 2006, p. 75-83.
28. WRIGHT, K., N. ROONEY, M. FEENEY, J. TATE, J. et autres. « Differential expression of cannabinoid receptors in the human colon: cannabinoids promote epithelial wound healing », dans *Gastroenterology*, vol. 129, 2005, p. 437-453.
29. MARQUEZ, L., J. SUAREZ, M. IGLESIAS, F. J. BERMUDEZ-SILVA et autres. « Ulcerative colitis induces changes on the expression of the endocannabinoid system in the human colonic tissue », dans *PLoS.One*, vol. 4, 2009, p. e6893.-
30. LINARI, G., S. AGOSTINI, G. AMADORO, M. T. CIOTTI et autres. « Involvement of cannabinoid CB1- and CB2-receptors in the modulation of exocrine pancreatic secretion », dans *Pharmacol.Res.*, vol. 59, 2009, p. 207-214.
31. IZZO, A. A., et K. A. SHARKEY. « Cannabinoids and the gut: new developments and emerging concepts », dans *Pharmacol.Ther.*, vol. 126, 2010, p. 21-38.
32. PUROHIT, V., R. RAPAKA et D. SHURTLEFF. « Role of cannabinoids in the development of fatty liver (steatosis) », dans *AAPS.J.*, vol. 12, 2010, p. 233-237.

33. MALLAT, A., F. TEIXEIRA-CLERC, V. DEVEAUX, S. MANIN et autres. « The endocannabinoid system as a key mediator during liver diseases: new insights and therapeutic openings », dans *Br.J.Pharmacol.*, vol. 163, 2011, p. 1432-1440.
34. JENKIN, K. A., A. J. MCAINCH, E. GRINFELD et D. H. HRYCIW. « Role for cannabinoid receptors in human proximal tubular hypertrophy », dans *Cell Physiol Biochem.*, vol. 26, 2010, p. 879-886.
35. GRATZKE, C., T. STRENG, A. PARK, G. CHRIST et autres. « Distribution and function of cannabinoid receptors 1 and 2 in the rat, monkey and human bladder », dans *J.Urol.*, vol. 181, 2009, p. 1939-1948.
36. TYAGI, P., V. TYAGI, N. YOSHIMURA et M. CHANCELLOR. « Functional role of cannabinoid receptors in urinary bladder », dans *Indian J.Urol.*, vol. 26, 2010, p. 26-35.
37. KARASU, T., T. H. MARCZYLO, M. MACCARRONE et J. C. KONJE. « The role of sex steroid hormones, cytokines and the endocannabinoid system in female fertility », dans *Hum.Reprod.Update*, vol. 17, 2011, p. 347-361.
38. IDRIS, A. I., et S. H. RALSTON. « Cannabinoids and bone: friend or foe? », dans *Calcif.Tissue Int.*, vol. 87, 2010, p. 285-297.
39. WATKINS, B. A., H. HUTCHINS, Y. LI et M. F. SEIFERT. « The endocannabinoid signaling system: a marriage of PUFA and musculoskeletal health », dans *J.Nutr.Biochem.*, vol. 21, 2010, p. 1141-1152.
40. RICHARDSON, D., R. G. PEARSON, N. KURIAN, M. L. LATIF et autres. « Characterisation of the cannabinoid receptor system in synovial tissue and fluid in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis », dans *Arthritis Res.Ther.*, vol. 10, 2008, p. R43.-
41. BIRO, T., B. I. TOTH, G. HASKO, R. PAUS et autres. « The endocannabinoid system of the skin in health and disease: novel perspectives and therapeutic opportunities », dans *Trends Pharmacol.Sci.*, vol. 30, 2009, p. 411-420.
42. MACKIE, K. « Signaling via CNS cannabinoid receptors », dans *Mol.Cell Endocrinol.*, vol. 286, 2008, p. S60-S65.
43. CABRAL, G. A. « Marihuana and the immune system. Marihuana and medicine », dans G. G. Nahas, K. M. Sutin, D. J. Harvey et S. Agurell, Humana Press, Totowa, 1999.
44. DE PETROCELLIS, L., A. LIGRESTI, A. S. MORIELLO, M. ALLARA et autres. « Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes », dans *Br.J.Pharmacol.*, vol. 163, 2011, p. 1479-1494.
45. ALGER, B. E. « Endocannabinoids: getting the message across », dans *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*, vol. 101, 2004, p. 8512-8513.
46. BISOGNO, T. « Endogenous cannabinoids: structure and metabolism », dans *J.Neuroendocrinol.*, vol. 20 Suppl. 1, 2008, p. 1-9.
47. MILLER, L. K., et L. A. DEVI. « The highs and lows of cannabinoid receptor expression in disease: mechanisms and their therapeutic implications », dans *Pharmacol.Rev.*, vol. 63, 2011, p. 461-470.
48. MARTIN-SANCHEZ, E., T. A. FURUKAWA, J. TAYLOR et J. L. MARTIN. « Systematic review and meta-analysis of cannabis treatment for chronic pain », dans *Pain Med.*, vol. 10, 2009, p. 1353-1368.
49. GOWRAN, A., J. NOONAN et V. A. CAMPBELL. « The multiplicity of action of cannabinoids: implications for treating neurodegeneration », dans *CNS.Neurosci.Ther.*, vol. 17, 2011, p. 637-644.

50. GUINDON, J., Y. LAI, S. M. TAKACS, H. B. BRADSHAW et autres. « Alterations in endocannabinoid tone following chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Effects of endocannabinoid deactivation inhibitors targeting fatty-acid amide hydrolase and monoacylglycerol lipase in comparison to reference analgesics following cisplatin treatment », dans *Pharmacol.Res.*, vol. 67, 2012, p. 94-109.
51. RUSSO, E. B., et A. G. HOHMANN. « Role of cannabinoids in pain management. Comprehensive Treatment of Chronic Pain by Medical, Interventional, and Behavioral Approaches: The AMERICAN ACADEMY OF PAIN MEDICINE Textbook on Patient Management », dans T. R. Deer et M. S. Leong., Springer, New York, 2012.
52. GUZMAN, M. « Cannabinoids: potential anticancer agents », dans *Nat.Rev.Cancer*, vol. 3, 2003, p. 745-755.
53. DI MARZO, V., M. BIFULCO et L. DE PETROCELLIS. « The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation », dans *Nat.Rev.Drug Discov.*, vol. 3, 2004, p. 771-784.
54. BAZZAZ, F. A., D. DUSEK, D. S. SEIGLER et A. W. HANEY. « Photosynthesis and cannabinoid content of temperate and tropical populations of *Cannabis sativa* », dans *Biochemical Systematics and Ecology*, vol. 3, 1975, p. 15-18.
55. ELSOHLY, M. A., et D. SLADE. « Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids », dans *Life Sci.*, vol. 78, 2005, p. 539-548.
56. ZHU, H. J., J. S. WANG, J. S. MARKOWITZ, J. L. DONOVAN et autres. « Characterization of P-glycoprotein inhibition by major cannabinoids from marijuana », dans *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, vol. 317, 2006, p. 850-857.
57. BALDUCCI, C., G. NERVEGNA et A. CECINATO. « Evaluation of principal cannabinoids in airborne particulates », dans *Anal.Chim.Acta.*, vol. 641, 2009, p. 89-94.
58. YAMAORI, S., M. KUSHIHARA, I. YAMAMOTO et K. WATANABE. « Characterization of major phytocannabinoids, cannabidiol and cannabinol, as isoform-selective and potent inhibitors of human CYP1 enzymes », dans *Biochem.Pharmacol.*, vol. 79, 2010, p. 1691-1698.
59. HILLIG, K. W., et P. G. MAHLBERG. « A chemotaxonomic analysis of cannabinoid variation in Cannabis (Cannabaceae) », dans *Am.J.Bot.*, vol. 91, 2004, p. 966-975.
60. MEHMEDIC, Z., S. CHANDRA, D. SLADE, H. DENHAM. et autres. « Potency Trends of Delta(9)-THC and Other Cannabinoids in Confiscated Cannabis Preparations from 1993 to 2008* », dans *J.Forensic Sci.*, vol. 55, 2010, p. 1209-1217.
61. WHITTLE, B. A., et G. W. GUY. « Development of cannabis-based medicines: risk, benefit and serendipity. The Medicinal Uses of Cannabis and Cannabinoids », dans G. W. Guy, B. A. Whittle et P. J. Robson, Pharmaceutical Press, Londres, 2004.
62. HUESTIS, M. A. « Human cannabinoid pharmacokinetics », dans *Chem.Biodivers.*, vol. 4, 2007, p. 1770-1804.
63. DUSSY, F. E., C. HAMBERG, M. LUGINBUHL, T. SCHWERZMANN et autres. « Isolation of Delta9-THCA-A from hemp and analytical aspects concerning the determination of Delta9-THC in cannabis products », dans *Forensic Sci.Int.*, vol. 149, 2005, p. 3-10.
64. ASHTON, C. H. « Pharmacology and effects of cannabis: a brief review », dans *Br.J.Psychiatry.*, vol. 178, 2001, p. 101-106.
65. SANTÉ CANADA. *Feuille de renseignements sur la marijuana séchée (Cannabis)*, 2008.

66. SANTÉ CANADA. *Feuille de renseignement sur la marijuana séchée (Cannabis SPP.)*, site Web de Santé Canada, Santé Canada. 2005.
67. FISCHEDICK, J., F. VAN DER KOOY et R. VERPOORTE. « Cannabinoid receptor 1 binding activity and quantitative analysis of Cannabis sativa L. smoke and vapor », dans *Chem.Pharm.Bull.(Tokyo)*, vol. 58, 2010, p. 201-207.
68. MAERTENS, R. M., P. A. WHITE, W. RICKERT, G. LEVASSEUR et autres. « The genotoxicity of mainstream and sidestream marijuana and tobacco smoke condensates », dans *Chem.Res.Toxicol.*, vol. 22, 2009, p. 1406-1414.
69. CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Tobacco smoke and involuntary smoking*, 2004.
70. MOIR, D., W. S. RICKERT, G. LEVASSEUR, Y. LAROSE et autres. « A comparison of mainstream and sidestream marijuana and tobacco cigarette smoke produced under two smoking conditions », dans *Chem.Res.Toxicol.*, vol. 21, 2008, p. 494-502.
71. RUSSO, E. B., et J. M. MCPARTLAND. « Cannabis is more than simply delta(9)-tetrahydrocannabinol », dans *Psychopharmacology (Berl)*, vol. 165, 2003, p. 431-432.
72. RUSSO, E. B. « Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects », dans *Br.J.Pharmacol.*, vol. 163, 2011, p. 1344-1364.
73. BAKER, P. B., B. J. TAYLOR et T. A. GOUGH. « The tetrahydrocannabinol and tetrahydrocannabinolic acid content of cannabis products », dans *J.Pharm.Pharmacol.*, vol. 33, 1981, p. 369-372.
74. GARRETT, E. R., et C. A. HUNT. « Physicochemical properties, solubility, and protein binding of delta9-tetrahydrocannabinol », dans *J.Pharm.Sci.*, vol. 63, 1974, p. 1056-1064.
75. FAIRBAIRN, J. W., J. A. LIEBMANN et M. G. ROWAN. « The stability of Cannabis and its preparations on storage », dans *J.Pharm.Pharmacol.*, vol. 28, 1976, p. 1-7.
76. THOMAS, B. F., V. L. PARKER, L. W. CADDELL, L. V. JONES et autres. « Composition and stability of a standard marijuana cigarette », dans C. G. Nahas, K. M. Sutin, D. J. Harvey et S. Agurell, *Marihuana and medicine*, New Jersey, Humana Press, Totowa, 1999.
77. GOVAERTS, S. J., E. HERMANS et D. M. LAMBERT. « Comparison of cannabinoid ligands affinities and efficacies in murine tissues and in transfected cells expressing human recombinant cannabinoid receptors », dans *Eur.J.Pharm.Sci.*, vol. 23, 2004, p. 233-243.
78. PERTWEE, R. G. « Receptors and channels targeted by synthetic cannabinoid receptor agonists and antagonists », dans *Curr.Med.Chem.*, vol. 17, 2010, p. 1360-1381.
79. HAJOS, N., C. LEDENT et T. F. FREUND. « Novel cannabinoid-sensitive receptor mediates inhibition of glutamatergic synaptic transmission in the hippocampus », dans *Neuroscience*, vol. 106, 2001, p. 1-4.
80. DARMANI, N. A., J. J. JANOYAN, J. CRIM et J. RAMIREZ. « Receptor mechanism and antiemetic activity of structurally-diverse cannabinoids against radiation-induced emesis in the least shrew », dans *Eur.J.Pharmacol.*, vol. 563, 2007, p. 187-196.
81. ABRAHAMOV, A., A. ABRAHAMOV et R. MECHOULAM. « An efficient new cannabinoid antiemetic in pediatric oncology », dans *Life Sci.*, vol. 56, 1995, p. 2097-2102.
82. IZZO, A. A., F. BORRELLI, R. CAPASSO, V. DI MARZO et autres. « Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb », dans *Trends Pharmacol.Sci.*, vol. 30, 2009, p. 515-527.

83. INSTITUTE OF MEDICINE. « Cannabinoids and animal physiology », dans J. E. Joy, S. J. Watson et J. A. Benson., *Marijuana and medicine: Assessing the science base*, Washington, DC: National Academy Press, 1999.
84. MUSTY, R. E. « Natural cannabinoids: interactions and effects », dans G. W. Guy, B. A. Whittle et P. J. Robson, *The medicinal uses of cannabis and cannabinoids*, London, Pharmaceutical Press, 2004.
85. RUHAAK, L. R., J. FELTH, P. C. KARLSSON, J. J. RAFTER et autres. « Evaluation of the cyclooxygenase inhibiting effects of six major cannabinoids isolated from *Cannabis sativa* », dans *Biol.Pharm.Bull.*, vol. 34, 2011, p. 774-778.
86. CASCIO, M. G., L. A. GAUSON, L. A. STEVENSON, R. A. ROSS et autres. « Evidence that the plant cannabinoid cannabigerol is a highly potent alpha2-adrenoceptor agonist and moderately potent 5HT1A receptor antagonist », dans *Br.J.Pharmacol.*, vol. 159, 2010, p. 129-141.
87. BROWN, A. J. « Novel cannabinoid receptors », dans *Br.J.Pharmacol.*, vol. 152, 2007, p. 567-575.
88. PARKER, L. A., E. ROCK et C. LIMEBEER. « Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids », dans *Br.J.Pharmacol.*, vol. 163, 2010, p. 1411-1422.
89. THOMAS, A., L. A. STEVENSON, K. N. WEASE, M. R. PRICE et autres. « Evidence that the plant cannabinoid Delta9-tetrahydrocannabivarin is a cannabinoid CB1 and CB2 receptor antagonist », dans *Br.J.Pharmacol.* vol. 146, 2005, p. 917-926.
90. BOLOGNINI, D., B. COSTA, S. MAIONE, F. COMELLI et autres. « The plant cannabinoid Delta9-tetrahydrocannabivarin can decrease signs of inflammation and inflammatory pain in mice », dans *Br.J.Pharmacol.*, vol. 160, 2010, p. 677-687.
91. HILL, A. J., S. E. WESTON, N. A. JONES, I. SMITH et autres. « Delta-Tetrahydrocannabivarin suppresses in vitro epileptiform and in vivo seizure activity in adult rats », dans *Epilepsia*, vol. 51, 2010, p. 1522-1532.
92. RIEDEL, G., P. FADDA, S. MCKILLOP-SMITH, R. G. PERTWEE et autres. « Synthetic and plant-derived cannabinoid receptor antagonists show hypophagic properties in fasted and non-fasted mice », dans *Br.J.Pharmacol.*, vol. 156, 2009, p. 1154-1166.
93. PERTWEE, R. G. « Pharmacological actions of cannabinoids », dans *Handb.Exp.Pharmacol*, 2005, p. 1-51.
94. JONES, G., et R. G. PERTWEE. « A metabolic interaction in vivo between cannabidiol and 1 - tetrahydrocannabinol », dans *Br.J.Pharmacol.*, vol. 45, 1972, p. 375-377.
95. KARNIOL, I. G., I. SHIRAKAWA, N. KASINSKI, A. PFEFERMAN et autres. « Cannabidiol interferes with the effects of delta 9 - tetrahydrocannabinol in man », dans *Eur.J.Pharmacol.*, vol. 28, 1974, p. 172-177.
96. ZUARDI, A. W., E. FINKELFARB, O. F. BUENO, R. E. MUSTY et autres. « Characteristics of the stimulus produced by the mixture of cannabidiol with delta 9-tetrahydrocannabinol », dans *Arch.Int.Pharmacodyn.Ther.*, vol. 249, 1981, p. 137-146.
97. ZUARDI, A. W., I. SHIRAKAWA, E. FINKELFARB et I. G. KARNIOL. « Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects », dans *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 76, 1982, p. 245-250.
98. ZUARDI, A. W., et I. G. KARNIOL. « Effects on variable-interval performance in rats of delta 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol, separately and in combination », dans *Braz.J.Med.Biol.Res.*, vol. 16, 1983, p. 141-146.
99. REID, M. J., et L. M. BORNHEIM. « Cannabinoid-induced alterations in brain disposition of drugs of abuse », dans *Biochem.Pharmacol.*, vol. 61, 2001, p. 1357-1367.

100. FADDA, P., L. ROBINSON, W. FRATTA, R. G. PERTWEE et autres. « Differential effects of THC- or CBD-rich cannabis extracts on working memory in rats », dans *Neuropharmacology*, vol. 47, 2004, p. 1170-1179.
101. ILAN, A. B., A. GEVINS, M. COLEMAN, M. A. ELSOHLY et autres. « Neurophysiological and subjective profile of marijuana with varying concentrations of cannabinoids », dans *Behav.Pharmacol.*, vol. 16, 2005, p. 487-496.
102. NADULSKI, T., F. PRAGST, G. WEINBERG, P. ROSER et autres. « Randomized, double-blind, placebo-controlled study about the effects of cannabidiol (CBD) on the pharmacokinetics of Delta9-tetrahydrocannabinol (THC) after oral application of THC versus standardized cannabis extract », dans *Ther.Drug Monit.*, vol. 27, 2005, p. 799-810.
103. VARVEL, S. A., J. L. WILEY, R. YANG, D. T. BRIDGEN et autres. « Interactions between THC and cannabidiol in mouse models of cannabinoid activity », dans *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 186, 2006, p. 226-234.
104. FUSAR-POLI, P., J. A. CRIPPA, S. BHATTACHARYYA, S. J. BORGWARDT et autres. « Distinct effects of {delta}9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing », dans *Arch.Gen.Psychiatry*, vol. 66, 2009, p. 95-105.
105. BHATTACHARYYA, S., P. D. MORRISON, P. FUSAR-POLI, R. MARTIN-SANTOS et autres. « Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology », dans *Neuropsychopharmacology*, vol. 35, 2010, p. 764-774.
106. WINTON-BROWN, T. T., P. ALLEN, S. BHATTACHARYYA, S. J. BORGWARDT et autres. « Modulation of auditory and visual processing by delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol: an fMRI study », dans *Neuropsychopharmacology*, vol. 36, 2011, p. 1340-1348.
107. KARSCHNER, E. L., W. D. DARWIN, R. P. MCMAHON, F. LIU et autres. « Subjective and physiological effects after controlled Sativex and oral THC administration », dans *Clin.Pharmacol.Ther.*, vol. 89, 2011, p. 400-407.
108. KARSCHNER, E. L., W. D. DARWIN, R. S. GOODWIN, S. WRIGHT et autres. « Plasma cannabinoid pharmacokinetics following controlled oral delta9-tetrahydrocannabinol and oromucosal cannabis extract administration », dans *Clin.Chem.*, vol. 57, 2011, p. 66-75.
109. ZUARDI, A. W., J. E. HALLAK et J. A. CRIPPA. « Interaction between cannabidiol (CBD) and (9)-tetrahydrocannabinol (THC): influence of administration interval and dose ratio between the cannabinoids », dans *Psychopharmacology (Berl)*, vol. 219, 2012, p. 247-249.
110. KLEIN, C., E. KARANGES, A. SPIRO, A. WONG et autres. « Cannabidiol potentiates Delta(9)-tetrahydrocannabinol (THC) behavioural effects and alters THC pharmacokinetics during acute and chronic treatment in adolescent rats », dans *Psychopharmacology (Berl)*, vol. 218, 2011, p. 443-457.
111. WACHTEL, S. R., M. A. ELSOHLY, S. A. ROSS, J. AMBRE et autres. « Comparison of the subjective effects of Delta(9)-tetrahydrocannabinol and marijuana in humans », dans *Psychopharmacology (Berl)*, vol. 161, 2002, p. 331-339.
112. JOHNSON, J. R., M. BURNELL-NUGENT, D. LOSSIGNOL, E. D. GANAE-MOTAN et autres. « Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain », dans *J.Pain Symptom.Manage*, vol. 39, 2010, p. 167-179.
113. SCHUBART, C. D., I. E. SOMMER, W. A. VAN GASTEL, R. L. GOETGEBUER et autres. « Cannabis with high cannabidiol content is associated with fewer psychotic experiences », dans *Schizophr.Res.*, vol. 130, 2011, p. 216-221.

114. KUMAR, R. N., W. A. CHAMBERS et R. G. PERTWEE. « Pharmacological actions and therapeutic uses of cannabis and cannabinoids », dans *Anaesthesia*, vol. 56, 2001, p. 1059-1068.
115. BRITISH MEDICAL ASSOCIATION. *Therapeutic uses of cannabis*, Amsterdam, Harwood Academic Publishers, 1997.
116. HILL, M. N., L. M. FROESE, A. C. MORRISH, J. C. SUN et autres. « Alterations in behavioral flexibility by cannabinoid CB1 receptor agonists and antagonists », dans *Psychopharmacology (Berl)*, vol. 187, 2006, p. 245-259.
117. ZUURMAN, L., A. E. IPPEL, E. MOIN et J. M. VAN GERVEN. « Biomarkers for the effects of cannabis and THC in healthy volunteers », dans *Br.J.Clin.Pharmacol.*, vol. 67, 2009, p. 5-21.
118. INSTITUTE OF MEDICINE. « First, do no harm: consequences of marijuana use and abuse », dans J. E. Joy, S. J. Watson et J. A. Benson, *Marijuana and medicine: Assessing the science base*, Washington, DC, National Academy Press, 1999.
119. BEACONSFIELD, P., J. GINSBURG et R. RAINSBURY. « Marihuana smoking. Cardiovascular effects in man and possible mechanisms », dans *N.Engl.J.Med.*, vol. 287, 1972, p. 209-212.
120. PEREZ-REYES, M. « Marijuana smoking: factors that influence the bioavailability of tetrahydrocannabinol », dans *NIDA Res.Monogr.*, vol. 99, 1990, p. 42-62.
121. ARYANA, A., et M. A. WILLIAMS. « Marijuana as a trigger of cardiovascular events: speculation or scientific certainty? », dans *Int.J.Cardiol.*, vol. 118, 2007, p. 141-144.
122. HALL, W., et N. SOLOWIJ. « Adverse effects of cannabis », dans *Lancet*, vol. 352, 1998, p. 1611-1616.
123. AMERI, A. « The effects of cannabinoids on the brain », dans *Prog.Neurobiol.*, vol. 58, 1999, p. 315-348.
124. BARNETT, G., V. LICKO et T. THOMPSON. « Behavioral pharmacokinetics of marijuana », dans *Psychopharmacology (Berl)*, vol. 85, 1985, p. 51-56.
125. KELLY, T. H., R. W. FOLTIN et M. W. FISCHMAN. « Effects of smoked marijuana on heart rate, drug ratings and task performance by humans », dans *Behav.Pharmacol.*, vol. 4, 1993, p. 167-178.
126. FANT, R. V., S. J. HEISHMAN, E. B. BUNKER et W. B. PICKWORTH. « Acute and residual effects of marijuana in humans », dans *Pharmacol.Biochem.Behav.*, vol. 60, 1998, p. 777-784.
127. HOLLISTER, L. E. « Health aspects of cannabis: revisited », dans *Int.J.Neuropsychopharmacol*, vol. 1, 1998, p. 71-80.
128. MILLER, L. L. « Marihuana: Acute effects on human memory », dans C. G. Nahas, K. M. Sutin, D. J. Harvey et S. Agurell, *Marihuana and medicine*, Totowa, New Jersey, Humana Press, 1999.
129. HART, C. L., A. B. ILAN, A. GEVINS, E. W. GUNDERSON et autres. « Neurophysiological and cognitive effects of smoked marijuana in frequent users », dans *Pharmacol.Biochem.Behav.*, vol. 96, 2010, p. 333-341.
130. CREAN, R. D., N. A. CRANE et B. J. MASON. « An Evidence Based Review of Acute and Long-Term Effects of Cannabis Use on Executive Cognitive Functions », dans *J.Addict.Med.*, vol. 5, 2011, p. 1-8.
131. HEISHMAN, S. J., M. A. HUESTIS, J. E. HENNINGFIELD et E. J. CONE. « Acute and residual effects of marijuana: profiles of plasma THC levels, physiological, subjective, and performance measures », dans *Pharmacol.Biochem.Behav.*, vol. 37, 1990, p. 561-565.

132. CURRAN, H. V., C. BRIGNELL, S. FLETCHER, P. MIDDLETON et autres. « Cognitive and subjective dose-response effects of acute oral Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) in infrequent cannabis users », dans *Psychopharmacology (Berl)*, vol. 164, 2002, p. 61-70.
133. RAMAEKERS, J. G., M. R. MOELLER, P. VAN, RUITENBEEK, E. L. THEUNISSEN et autres. « Cognition and motor control as a function of Delta9-THC concentration in serum and oral fluid: limits of impairment », dans *Drug Alcohol Depend.*, vol. 85, 2006, p. 114-122.
134. O'KANE, C. J., D. C. TUTT et BAUER, L. A. « Cannabis and driving: a new perspective », dans *Emerg.Med.(Fremantle.)*, vol. 14, 2002, p. 296-303.
135. HANSTEEN, R. W., R. D. MILLER, L. LONERO, L. D. REID et autres. « Effects of cannabis and alcohol on automobile driving and psychomotor tracking », dans *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, vol. 282, 1976, p. 240-256.
136. LEIRER, V. O., J. A. YESAVAGE et D. G. MORROW. « Marijuana carry-over effects on aircraft pilot performance », dans *Aviat.Space Environ.Med.*, vol. 62, 1991, p. 221-227.
137. SMILEY, A. « Marijuana: On-road and driving-simulator studies », dans H. Kalant, W. Corrigall, W. Hall et R. Smart, *The Health Effects of Cannabis*, Toronto, Canada, Centre de toxicomanie et de santé mentale, 1999.
138. VAN OS, J., M. BAK, M. HANSEN, R. V. BIJL et autres. « Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study », dans *Am.J.Epidemiol.*, vol. 156, 2002, p. 319-327.
139. D'SOUZA, D. C., W. M. ABI-SAAB, S. MADONICK, K. FORSELIUS-BIELEN et autres. « Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction », dans *Biol.Psychiatry*, vol. 57, 2005, p. 594-608.
140. D'SOUZA, D. C., E. PERRY, L. MACDOUGALL, Y. AMMERMAN et autres. « The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis », dans *Neuropsychopharmacology*, vol. 29, 2004, p. 1558-1572.
141. MOORE, T. H., S. ZAMMIT, A. LINGFORD-HUGHES, T. R. BARNES et autres. « Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review », dans *Lancet*, vol. 370, 2007, p. 319-328.
142. ABRAMS, D. I., C. A. JAY, S. B. SHADE, H. VIZOSO et autres. « Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial », dans *Neurology*, vol. 68, 2007, p. 515-521.
143. HENQUET, C., J. VAN OS, R. KUEPPER, P. DELESPAUL et autres. « Psychosis reactivity to cannabis use in daily life: an experience sampling study », dans *Br.J.Psychiatry*, vol. 196, 2010, p. 447-453.
144. KORVER, N., D. H. NIEMAN, H. E. BECKER, J. R. VAN DE FLIERT et autres. « Symptomatology and neuropsychological functioning in cannabis using subjects at ultra-high risk for developing psychosis and healthy controls », dans *Aust.N.Z.J.Psychiatry*, vol. 44, 2010, p. 230-236.
145. FAVRAT, B., A. MENETREY, M. AUGSBURGER, L. E. ROTHUIZEN et autres. « Two cases of "cannabis acute psychosis" following the administration of oral cannabis », dans *BMC.Psychiatry*, vol. 5, 2005, p. 17-22.
146. HENQUET, C., L. KRABBENDAM, J. SPAUWEN, C. KAPLAN et autres. « Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people », dans *BMJ*, vol. 330, 2005, p. 11-15.
147. CRIPPA, J. A., A. W. ZUARDI, R. MARTIN-SANTOS, S. BHATTACHARYYA et autres. « Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence », dans *Hum.Psychopharmacol*, vol. 24, 2009, p. 515-523.

148. VAN ROSSUM, I., M. BOOMSMA, D. TENBACK, C. REED et autres. « Does cannabis use affect treatment outcome in bipolar disorder? A longitudinal analysis », dans *J.Nerv.Ment.Dis.*, vol. 197, 2009, p. 35-40.
149. ONGUR, D., L. LIN et B. M. COHEN. « Clinical characteristics influencing age at onset in psychotic disorders », dans *Compr.Psychiatry*, vol. 50, 2009, p. 13-19.
150. DE HERT, M., M. WAMPERS, T. JENDRICKO, T. FRANIC et autres. « Effects of cannabis use on age at onset in schizophrenia and bipolar disorder », dans *Schizophr.Res.*, vol. 126, 2011, p. 270-276.
151. HARDER, S., et S. RIETBROCK. « Concentration-effect relationship of delta-9-tetrahydrocannabinol and prediction of psychotropic effects after smoking marijuana », dans *Int.J.Clin.Pharmacol.Ther.*, vol. 35, 1997, p. 155-159.
152. JOHNS, A. « Psychiatric effects of cannabis », dans *Br.J.Psychiatry*, vol. 178, 2001, p. 116-122.
153. BOYCE, A., et P. MCARDLE. « Long-term effects of cannabis », dans *Pediatrics and child health*, vol. 18, 2007, p. 37-41.
154. ZAMMIT, S., T. H. MOORE, A. LINGFORD-HUGHES, T. R. BARNES et autres. « Effects of cannabis use on outcomes of psychotic disorders: systematic review », dans *Br.J.Psychiatry*, vol. 193, 2008, p. 357-363.
155. MOREIRA, F. A., M. GRIEB et B. LUTZ. « Central side-effects of therapies based on CB1 cannabinoid receptor agonists and antagonists: focus on anxiety and depression », dans *Best.Pract.Res.Clin.Endocrinol.Metab.*, vol. 23, 2009, p. 133-144.
156. VANDREY, R., et M. HANEY. « Pharmacotherapy for cannabis dependence: how close are we? », dans *CNS.Drugs.*, vol. 23, 2009, p. 543-553.
157. LAL, S., N. PRASAD, M. RYAN, S. TANGRI et autres. « Cannabis use amongst patients with inflammatory bowel disease », dans *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.*, vol. 23, 2011, p. 891-896.
158. FIZ, J., M. DURAN, D. CAPELLA, J. CARBONELL et autres. « Cannabis use in patients with fibromyalgia: effect on symptoms relief and health-related quality of life », dans *PLoS.One*, vol. 6, 2011, p. e18440.-
159. TRAMER, M. R., D. CARROLL, F. A. CAMPBELL, D. J. REYNOLDS et autres. « Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review », dans *BMJ.*, vol. 323, 2001, p. 16-21.
160. CORCORAN, C. M., D. KIMHY, A. STANFORD, S. KHAN et autres. « Temporal association of cannabis use with symptoms in individuals at clinical high risk for psychosis », dans *Schizophr.Res.*, vol. 106, 2008, p. 286-293.
161. SCHIERENBECK, T., D. RIEMANN, M. BERGER et M. HORNYAK. « Effect of illicit recreational drugs upon sleep: cocaine, ecstasy and marijuana », dans *Sleep Med.Rev.*, vol. 12, 2008, p. 381-389.
162. HUNAULT, C. C., T. T. MENSINGA, K. B. BOCKER, C. M. SCHIPPER et autres. « Cognitive and psychomotor effects in males after smoking a combination of tobacco and cannabis containing up to 69 mg delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) », dans *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 204, 2009, p. 85-94.
163. SCOTT, J., G. MARTIN, W. BOR, M. SAWYER et autres. « The prevalence and correlates of hallucinations in Australian adolescents: results from a national survey », dans *Schizophr.Res.*, vol. 107, 2009, p. 179-185.
164. PAGE, S. A., M. J. VERHOEF, R. A. STEBBINS, L. M. METZ et autres. « Cannabis use as described by people with multiple sclerosis », dans *Can.J.Neurol.Sci.*, vol. 30, 2003, p. 201-205.

165. CLARK, A. J., M. A. WARE, E. YAZER, T. J. MURRAY et autres. « Patterns of cannabis use among patients with multiple sclerosis », dans *Neurology*, vol. 62, 2004, p. 2098-2100.
166. HANEY, M., J. RABKIN, E. GUNDERSON et R. W. FOLTIN. « Dronabinol and marijuana in HIV(+) marijuana smokers: acute effects on caloric intake and mood », dans *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 181, 2005, p. 170-178.
167. HANEY, M., E. W. GUNDERSON, J. RABKIN, C. L. HART et autres. « Dronabinol and marijuana in HIV-positive marijuana smokers. Caloric intake, mood, and sleep », dans *J.Acquir.Immune.Defic.Syndr.*, vol. 45, 2007, p. 545-554.
168. WILSEY, B., T. MARCOTTE, A. TSODIKOV, J. MILLMAN et autres. « A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain », dans *J.Pain*, vol. 9, 2008, p. 506-521.
169. SEWELL, R. A., J. POLING et M. SOFUOGLU. « The effect of cannabis compared with alcohol on driving », dans *Am.J.Addict.*, vol. 18, 2009, p. 185-193.
170. BRAMNESS, J. G., H. Z. KHIABANI et J. MORLAND. « Impairment due to cannabis and ethanol: clinical signs and additive effects », dans *Addiction*, vol. 105, 2010, p. 1080-1087.
171. RONEN, A., H. S. CHASSIDIM, P. GERSHON, Y. PARMET et autres. « The effect of alcohol, THC and their combination on perceived effects, willingness to drive and performance of driving and non-driving tasks », dans *Accid.Anal.Prev.*, vol. 42, 2010, p. 1855-1865.
172. WARE, M. A., T. WANG, S. SHAPIRO, A. ROBINSON et autres. « Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial », dans *CMAJ*, vol. 182, 2010, p. E694-E701.
173. LYNCH, M. E., et F. CAMPBELL. « Cannabinoids for Treatment of Chronic Non-Cancer Pain; a Systematic Review of Randomized Trials », dans *Br.J.Clin.Pharmacol.*, vol. 72, 2011, p. 735-744.
174. LABORATOIRES ABBOTT Ltée. *Monographie de produit pour Marinol*, 2010.
175. ASBRIDGE, M., J. A. HAYDEN et J. L. CARTWRIGHT. « Acute cannabis consumption and motor vehicle collision risk: systematic review of observational studies and meta-analysis », dans *BMJ*, vol. 344, 2012, p. e536.
176. DOWNEY, L. A., R. KING, K. PAPAFOIOTOU, P. SWANN et autres. « The effects of cannabis and alcohol on simulated driving: Influences of dose and experience », dans *Accid.Anal.Prev.*, vol. 50, 2012, p. 879-886.
177. ELVIK, R. « Risk of road accident associated with the use of drugs: A systematic review and meta-analysis of evidence from epidemiological studies (in press) », dans *Accid.Anal.Prev.*, 2012.
178. HONARMAND, K., M. C. TIERNEY, P. O'CONNOR et A. FEINSTEIN. « Effects of cannabis on cognitive function in patients with multiple sclerosis », dans *Neurology*, vol. 76, 2011, p. 1153-1160.
179. POPE, H. G Jr., A. J. GRUBER, J. I. HUDSON, M. A. HUESTIS et autres. « Cognitive measures in long-term cannabis users », dans *J.Clin.Pharmacol.*, vol. 42, 2002, p. 41S-47S.
180. SOLOWIJ, N., R. S. STEPHENS, R. A. ROFFMAN, T. BABOR et autres. « Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment », dans *JAMA*, vol. 287, 2002, p. 1123-1131.
181. ILAN, A. B., M. E. SMITH et A. GEVINS. « Effects of marijuana on neurophysiological signals of working and episodic memory », dans *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 176, 2004, p. 214-222.
182. WILLIAMSON, E. M., et F. J. EVANS. « Cannabinoids in clinical practice », dans *Drugs.*, vol. 60, 2000, p. 1303-1314.

183. WEINSTEIN, A., O. BRICKNER, H. LERMAN, M. GREMLAND et autres. « Brain imaging study of the acute effects of Delta9-tetrahydrocannabinol (THC) on attention and motor coordination in regular users of marijuana », dans *Psychopharmacology (Berl)*, vol. 196, 2008, p. 119-131.
184. GREENWALD, M. K., et M. L. STITZER. « Antinociceptive, subjective and behavioral effects of smoked marijuana in humans », dans *Drug Alcohol Depend.*, vol. 59, 2000, p. 261-275.
185. WALLACE, M., G. SCHULTEIS, J. H. ATKINSON, T. WOLFSON et autres. « Dose-dependent effects of smoked cannabis on capsaicin-induced pain and hyperalgesia in healthy volunteers », dans *Anesthesiology*, vol. 107, 2007, p. 785-796.
186. ELLIS, R. J., W. TOPEROFF, F. VAIDA, G. VAN DEN BRANDE et autres. « Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial », dans *Neuropsychopharmacology*, vol. 34, 2009, p. 672-680.
187. ABRAMS, D. I., P. COUEY, S. B. SHADE, M. E. KELLY et autres. « Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain », dans *Clin.Pharmacol.Ther.*, vol. 90, 2011, p. 844-851.
188. COREY-BLOOM, J., T. WOLFSON, A. GAMST, S. JIN et autres. « Smoked cannabis for spasticity in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial », dans *CMAJ.*, vol. 184, 2012, p. 1143-1150.
189. LAHAT, A., A. LANG et S. BEN-HORIN. « Impact of cannabis treatment on the quality of life, weight and clinical disease activity in inflammatory bowel disease patients: a pilot prospective study », dans *Digestion*, vol. 85, 2012, p. 1-8.
190. LYNCH, M. E., J. YOUNG et A. J. CLARK. « A case series of patients using medicinal marijuana for management of chronic pain under the Canadian Marijuana Medical Access Regulations », dans *J.Pain Symptom.Manage.*, vol. 32, 2006, p. 497-501.
191. MUSTY, R., et R. ROSSI. « Effects of smoked cannabis and oral delta-9-tetrahydrocannabinol on nausea and emesis after cancer chemotherapy: A review of state clinical trials », dans *Journal of Cannabis Therapeutics*, vol. 1, 2001, p. 29-42.
192. SODERPALM, A. H., A. SCHUSTER et H. DE WIT. « Antiemetic efficacy of smoked marijuana: subjective and behavioral effects on nausea induced by syrup of ipecac », dans *Pharmacol.Biochem.Behav.*, vol. 69, 2001, p. 343-350.
193. BEDI, G., R. W. FOLTIN, E. W. GUNDERSON, J. RABKIN et autres. « Efficacy and tolerability of high-dose dronabinol maintenance in HIV-positive marijuana smokers: a controlled laboratory study », dans *Psychopharmacology (Berl)*, vol. 212, 2010, p. 675-686.
194. SANNARANGAPPA, V., et C. TAN. « Cannabinoid hyperemesis », dans *Intern.Med.J.*, vol. 39, 2009, p. 777-778.
195. DONNINO, M. W., M. N. COCCHI, J. MILLER et J. FISHER. « Cannabinoid hyperemesis: a case series », dans *J.Emerg.Med.*, vol. 40, 2011, p. e63-e66.
196. SULLIVAN, S. « Cannabinoid hyperemesis », dans *Can.J.Gastroenterol*, vol. 24, 2010, p. 284-285.
197. MILLER, J. B., M. WALSH, P. A. PATEL, M. ROGAN et autres. « Pediatric cannabinoid hyperemesis: two cases », dans *Pediatr.Emerg.Care.*, vol. 26, 2010, p. 919-920.
198. PATTERSON, D. A., E. SMITH, M. MONAHAN, A. MEDVECZ et autres. « Cannabinoid hyperemesis and compulsive bathing: a case series and paradoxical pathophysiological explanation », dans *J.Am.Board Fam.Med.*, vol. 23, 2010, p. 790-793.

199. CHOUNG, R. S., G. R. LOCKE, III, R. M. LEE, C. D. SCHLECK et autres. « Cyclic vomiting syndrome and functional vomiting in adults: association with cannabinoid use in males », dans *Neurogastroenterol.Motil.*, vol. 24, 2012, p. 20-6, e1.
200. FRANCIS, H. « Emerging role of chronic cannabis usage and hyperemesis syndrome », dans *South.Med.J.*, vol. 104, 2011, p. 665-
201. SCHMID, S. M., O. LAPAIRE, D. J. HUANG, F. E. JURGENS et autres. « Cannabinoid hyperemesis syndrome: an underreported entity causing nausea and vomiting of pregnancy », dans *Arch.Gynecol.Obstet.*, vol. 284, 2011, p. 1095-1097.
202. WALLACE, E. A., S. E. ANDREWS, C. L. GARMANY et M. J. JELLEY. « Cannabinoid hyperemesis syndrome: literature review and proposed diagnosis and treatment algorithm », dans *South.Med.J.*, vol. 104, 2011, p. 659-664.
203. SIMONETTO, D. A., A. S. OXENTENKO, M. L. HERMAN et J. H. SZOSTEK. « Cannabinoid hyperemesis: a case series of 98 patients », dans *Mayo Clin.Proc.*, vol. 87, 2012, p. 114-119.
204. WILD, K., et H. WILSON. « Cannabinoid hyperemesis », dans *Emerg.Med.J.*, vol. 29, 2012, p. 67-69.
205. FOLTIN, R. W., M. W. FISCHMAN et M. F. BYRNE. « Effects of smoked marijuana on food intake and body weight of humans living in a residential laboratory », dans *Appetite*, vol. 11, 1988, p. 1-14.
206. MATTES, R. D., K. ENGELMAN, L. M. SHAW et M. A. ELSOHLY. « Cannabinoids and appetite stimulation », dans *Pharmacol.Biochem.Behav.*, vol. 49, 1994, p. 187-195.
207. HANEY, M., A. S. WARD, S. D. COMER, R. W. FOLTIN et autres. « Abstinence symptoms following oral THC administration to humans », dans *Psychopharmacology (Berl)*, vol. 141, 1999, p. 385-394.
208. SUTTON, I. R., et P. DAENINCK. « Cannabinoids in the management of intractable chemotherapy-induced nausea and vomiting and cancer-related pain », dans *J.Support.Oncol.*, vol. 4, 2006, p. 531-535.
209. PISANTI, S., A. M. MALFITANO, C. GRIMALDI, A. SANTORO et autres. « Use of cannabinoid receptor agonists in cancer therapy as palliative and curative agents », dans *Best.Pract.Res.Clin.Endocrinol.Metab.*, vol. 23, 2009, p. 117-131.
210. LICHTMAN, A. H., et B. R. MARTIN. « Cannabinoid tolerance and dependence », dans *Handb.Exp.Pharmacol*, 2005, p. 691-717.
211. GONZALEZ, S., M. CEBEIRA et J. FERNANDEZ-RUIZ. « Cannabinoid tolerance and dependence: a review of studies in laboratory animals », dans *Pharmacol.Biochem.Behav.*, vol. 81, 2005, p. 300-318.
212. JONES, R. T., N. BENOWITZ et J. BACHMAN. « Clinical studies of cannabis tolerance and dependence », dans *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, vol. 282, 1976, p. 221-239.
213. COMPTON, D. R., W. L. DEWEY et B. R. MARTIN. « Cannabis dependence and tolerance production », dans *Adv.Alcohol Subst.Abuse.*, vol. 9, 1990, p. 129-147.
214. PERTWEE, R. « Tolerance to and dependence on psychotropic cannabinoids », dans J. Pratt, *The biological bases of drug tolerance and dependence*, London, Academic Press, 1991.
215. DE VRY, J., K. R. JENTZSCH, E. KUHLE et G. ECKEL. « Behavioral effects of cannabinoids show differential sensitivity to cannabinoid receptor blockade and tolerance development », dans *Behav.Pharmacol.*, vol. 15, 2004, p. 1-12.

216. D'SOUZA, D. C., M. RANGANATHAN, G. BRALEY, R. GUEORGUIEVA et autres. « Blunted psychotomimetic and amnesic effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in frequent users of cannabis », dans *Neuropsychopharmacology*, vol. 33, 2008, p. 2505-2516.
217. ROG, D. J., T. J. NURMIKKO et C. A. YOUNG. « Oromucosal delta9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol for neuropathic pain associated with multiple sclerosis: an uncontrolled, open-label, 2-year extension trial », dans *Clin.Ther.*, vol. 29, 2007, p. 2068-2079.
218. SERPELL, M. G., W. NOTCUTT et C. COLLIN. « Sativex long-term use: an open-label trial in patients with spasticity due to multiple sclerosis », dans *J.Neurol.*, vol. 260, 2012, p. 285-295.
219. HALL, W., et N. SOLOWIJ. « The adverse health and psychological consequences of cannabis dependence », dans R. A. Roffman et R. S. Stephens, *Cannabis dependence*, Cambridge: Cambridge University Press, 2006.
220. KALANT, H. « Adverse effects of cannabis on health: an update of the literature since 1996 », dans *Prog.Neuropsychopharmacol.Biol.Psychiatry*, vol. 28, 2004, p. 849-863.
221. COOPER, Z. D., et M. HANEY. « Cannabis reinforcement and dependence: role of the cannabinoid CB1 receptor », dans *Addict.Biol.*, vol. 13, 2008, p. 188-195.
222. ALLSOP, D. J., M. M. NORBERG, J. COPELAND, S. FU et autres. « The Cannabis Withdrawal Scale development: patterns and predictors of cannabis withdrawal and distress », dans *Drug Alcohol Depend.*, vol. 119, 2011, p. 123-129.
223. RENAULT, P. F., C. R. SCHUSTER, R. HEINRICH et D. X. FREEMAN. « Marihuana: standardized smoke administration and dose effect curves on heart rate in humans », dans *Science*, vol. 174, 1971, p. 589-591.
224. CLARK, S. C., C. GREENE, G. W. KARR, K. L. MACCANNELL et autres. « Cardiovascular effects of marihuana in man », dans *Can.J.Physiol Pharmacol.*, vol. 52, 1974, p. 706-719.
225. O'LEARY, D. S., R. I. BLOCK, J. A. KOEPEL, M. FLAUM et autres. « Effects of smoking marijuana on brain perfusion and cognition », dans *Neuropsychopharmacology*, vol. 26, 2002, p. 802-816.
226. TROUVE, R., et G. NAHAS. « Cardiovascular effects of marihuana and cannabinoids », dans C. G. Nahas, K. M. Sutin, D. J. Harvey et S. Agurell, *Marihuana and medicine*, Totowa, New Jersey, Humana Press, 1999.
227. JONES, R. T. « Cardiovascular system effects of marijuana », dans *J.Clin.Pharmacol.*, vol. 42, 2002, p. 58S-63S.
228. HOLLISTER, L. E. « Health aspects of cannabis », dans *Pharmacol.Rev.*, vol. 38, 1986, p. 1-20.
229. MILLER, R. H., R. C. DHINGRA, C. KANAKIS, Jr., F. LEON et autres. « The electrophysiological effects of delta-9-tetrahydrocannabinol (cannabis) on cardiac conduction in man », dans *Am.Heart J.*, vol. 94, 1977, p. 740-747.
230. LINDSAY, A. C., R. A. FOALE, O. WARREN et J. A. HENRY. « Cannabis as a precipitant of cardiovascular emergencies », dans *Int.J.Cardiol.*, vol. 104, 2005, p. 230-232.
231. BEACONSFIELD, P. « Some cardiovascular effects of cannabis », dans *Am.Heart J.*, vol. 87, 1974, p. 143-146.
232. MITTLEMAN, M. A., R. A. LEWIS, M. MACLURE, J. B. SHERWOOD et autres. « Triggering myocardial infarction by marijuana », dans *Circulation*, vol. 103, 2001, p. 2805-2809.
233. MATHEW, R. J., W. H. WILSON et R. DAVIS. « Postural syncope after marijuana: a transcranial Doppler study of the hemodynamics », dans *Pharmacol.Biochem.Behav.*, vol. 75, 2003, p. 309-318.

234. GORELICK, D. A., et S. J. HEISHMAN. « Methods for clinical research involving cannabis administration », dans *Methods Mol.Med.*, vol. 123, 2006, p. 235-253.
235. LUNDQVIST, T. « Cognitive consequences of cannabis use: comparison with abuse of stimulants and heroin with regard to attention, memory and executive functions », dans *Pharmacol.Biochem.Behav.*, vol. 81, 2005, p. 319-330.
236. SINGH, N. N., Y. PAN, S. MUENGTAWEEPONSA, T. J. GELLER et autres. « Cannabis-related stroke: case series and review of literature », dans *J.Stroke Cerebrovasc.Dis.*, vol. 21, 2012, p. 555-560.
237. RENARD, D., G. TAIEB, G. GRAS-COMBE et P. LABAUGE. « Cannabis-related myocardial infarction and cardioembolic stroke », dans *J.Stroke Cerebrovasc.Dis.*, vol. 21, 2012, p. 82-83.
238. SIDNEY, S., C. P. QUESENBERRY Jr, G. D. FRIEDMAN et I. S. TEKAWA. « Marijuana use and cancer incidence (California, United States) », dans *Cancer Causes Control.*, vol. 8, 1997, p. 722-728.
239. ZHANG, Z. F., H. MORGENSTERN, M. R. SPITZ, D. P. TASHKIN et autres. « Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck », dans *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.*, vol. 8, 1999, p. 1071-1078.
240. HASHIBE, M., H. MORGENSTERN, Y. CUI, D. P. TASHKIN et autres. « Marijuana use and the risk of lung and upper aerodigestive tract cancers: results of a population-based case-control study », dans *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.*, vol. 15, 2006, p. 1829-1834.
241. ALDINGTON, S., M. HARWOOD, B. COX, M. WEATHERALL et autres. « Cannabis use and risk of lung cancer: a case-control study », dans *Eur.Respir.J.*, vol. 31, 2008, p. 280-286.
242. FLIGIEL, S. E., M. D. ROTH, E. C. KLEERUP, S. H. BARSKY et autres. « Tracheobronchial histopathology in habitual smokers of cocaine, marijuana, and/or tobacco », dans *Chest.*, vol. 112, 1997, p. 319-326.
243. TETRAULT, J. M., K. CROTHERS, B. A. MOORE, R. MEHRA et autres. « Effects of marijuana smoking on pulmonary function and respiratory complications: a systematic review », dans *Arch.Intern.Med.*, vol. 167, 2007, p. 221-228.
244. BLOOM, J. W., W. T. KALTENBORN, P. PAOLETTI, A. CAMILLI et autres. « Respiratory effects of non-tobacco cigarettes », dans *Br.Med.J.(Clin.Res.Ed)*, vol. 295, 1987, p. 1516-1518.
245. TASHKIN, D. P., A. H. COULSON, V. A. CLARK, M. SIMMONS et autres. « Respiratory symptoms and lung function in habitual heavy smokers of marijuana alone, smokers of marijuana and tobacco, smokers of tobacco alone, and nonsmokers », dans *Am.Rev.Respir.Dis.*, vol. 135, 1987, p. 209-216.
246. ROTH, M. D., A. ARORA, S. H. BARSKY, E. C. KLEERUP et autres. « Airway inflammation in young marijuana and tobacco smokers », dans *Am.J.Respir.Crit Care Med.*, vol. 157, 1998, p. 928-937.
247. PLETCHER, M. J., E. VITTINGHOFF, R. KALHAN, J. RICHMAN et autres. « Association between marijuana exposure and pulmonary function over 20 years », dans *JAMA.*, vol. 307, 2012, p. 173-181.
248. NAFTALI, T., L. B. LEV, D. YABLECOVITCH, E. HALF et autres. « Treatment of Crohn's disease with cannabis: an observational study », dans *Isr.Med.Assoc.J.*, vol. 13, 2011, p. 455-458.
249. PATSENKER, E., M. STOLL, G. MILLONIG, A. AGAIMY et autres. « Cannabinoid receptor type I modulates alcohol-induced liver fibrosis », dans *Mol.Med.*, vol. 17, 2011, p. 1285-1294.
250. TREBICKA, J., I. RACZ, S. V. SIEGMUND, E. CARA et autres. « Role of cannabinoid receptors in alcoholic hepatic injury: steatosis and fibrogenesis are increased in CB2 receptor-deficient mice and decreased in CB1 receptor knockouts », dans *Liver Int.*, vol. 31, 2011, p. 860-870.

251. REICHENBACH, V., J. ROS, G. FERNANDEZ-VARO, G. CASALS et autres. « Prevention of fibrosis progression in CCl4-treated rats: role of the hepatic endocannabinoid and apelin systems », dans *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, vol. 340, 2012, p. 629-637.
252. SYLVESTRE, D. L., B. J. CLEMENTS et Y. MALIBU. « Cannabis use improves retention and virological outcomes in patients treated for hepatitis », dans *C. Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.*, vol. 18, 2006, p. 1057-1063.
253. GRANT, P., et P. GANDHI. « A case of cannabis-induced pancreatitis », dans *JOP.*, vol. 5, 2004, p. 41-43.
254. WARGO, K. A., B. N. GEVEDEDEN et V. J. MCCONNELL. « Cannabinoid-induced pancreatitis: a case series », dans *JOP.*, vol. 8, 2007, p. 579-583.
255. BOURNET, B., et L. BUSCAIL. « [Cannabis: a rare cause of acute pancreatitis] », dans *Gastroenterol.Clin.Biol.*, vol. 32, 2008, p. 922-923.
256. BELZE, O., Jr., A. LEGRAS, S. EHRMANN, D. GAROT et autres. « Cannabis-induced acute pancreatitis », dans *Am.J.Emerg.Med.*, vol. 29, 2011, p. 131-134.
257. COX, M. L., V. L. HALLER et S. P. WELCH. « Synergy between delta9-tetrahydrocannabinol and morphine in the arthritic rat », dans *Eur.J.Pharmacol.*, vol. 567, 2007, p. 125-130.
258. SMITH, F. L., K. FUJIMORI, J. LOWE et S. P. WELCH. « Characterization of delta9-tetrahydrocannabinol and anandamide antinociception in nonarthritic and arthritic rats », dans *Pharmacol.Biochem.Behav.*, vol. 60, 1998, p. 183-191.
259. BLAKE, D. R., P. ROBSON, M. HO, R. W. JUBB et autres. « Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis », dans *Rheumatology (Oxford)*, vol. 45, 2006, p. 50-52.
260. SCHLEY, M., A. LEGLER, G. SKOPP, M. SCHMELZ et autres. « Delta-9-THC based monotherapy in fibromyalgia patients on experimentally induced pain, axon reflex flare, and pain relief », dans *Curr.Med.Res.Opin.*, vol. 22, 2006, p. 1269-1276.
261. WEBER, J., M. SCHLEY, M. CASUTT, H. GERBER et autres. « Tetrahydrocannabinol (Delta 9-THC) Treatment in Chronic Central Neuropathic Pain and Fibromyalgia Patients: Results of a Multicenter Survey », dans *Anesthesiol.Res.Pract.* 2009, 2009, p. 827290.-
262. ZAJICEK, J., P. FOX, H. SANDERS, D. WRIGHT et autres. « Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial », dans *Lancet.*, vol. 362, 2003, p. 1517-1526.
263. NOGUEIRA-FILHO, GDA R., T. CADIDE, B. T. ROSA, T. G. NEIVA et autres. « Cannabis sativa smoke inhalation decreases bone filling around titanium implants: a histomorphometric study in rats », dans *Implant.Dent.*, vol. 17, 2008, p. 461-470.
264. TOMIDA, I., A. AZUARA-BLANCO, H. HOUSE, M. FLINT et autres. « Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: a pilot study », dans *J.Glaucoma.*, vol. 15, 2006, p. 349-353.
265. TOMIDA, I., R. G. PERTWEE et A. ZUARA-BLANCO. « Cannabinoids and glaucoma », dans *Br.J.Ophthalmol.*, vol. 88, 2004, p. 708-713.
266. TANASESCU, R., et C. S. CONSTANTINESCU. « Cannabinoids and the immune system: an overview », dans *Immunobiology*, vol. 215, 2010, p. 588-597.

267. NAHAS, G. G., H. C. FRICK, J. K. LATTIMER, C. LATOUR et autres. « Pharmacokinetics of THC in brain and testis, male gametotoxicity and premature apoptosis of spermatozoa », dans *Hum.Psychopharmacol.*, vol. 17, 2002, p. 103-113.
268. SADEU, J. C., C. L. HUGHES, S. AGARWAL et W. G. FOSTER. « Alcohol, drugs, caffeine, tobacco, and environmental contaminant exposure: reproductive health consequences and clinical implications », dans *Crit Rev.Toxicol.*, vol. 40, 2010, p. 633-652.
269. GORZALKA, B. B., M. N. HILL et S. C. CHANG. « Male-female differences in the effects of cannabinoids on sexual behavior and gonadal hormone function », dans *Horm.Behav.*, vol. 58, 2010, p. 91-99.
270. BROWN, T. T., et A. S. DOBS. « Endocrine effects of marijuana », dans *J.Clin.Pharmacol.* 42, 2002, p. 90S-96S.
271. SHAMLOUL, R., et A. J. BELLA. « Impact of cannabis use on male sexual health », dans *J.Sex Med.*, vol. 8, 2011, p. 971-975.
272. AGURELL, S., M. HALLDIN, J. E. LINDGREN, A. OHLSSON et autres. « Pharmacokinetics and metabolism of delta 1-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man », dans *Pharmacol.Rev.*, vol. 38, 1986, p. 21-43.
273. ABRAMS, D. I., H. P. VIZOSO, S. B. SHADE, C. JAY et autres. « Vaporization as a Smokeless Cannabis Delivery System: A Pilot Study », dans *Clin.Pharmacol.Ther.*, vol. 82, 2007, p. 572-578.
274. MCCLURE, E. A., M. L. STITZER et R. VANDREY. « Characterizing smoking topography of cannabis in heavy users », dans *Psychopharmacology (Berl)*, vol. 220, 2012, p. 309-318.
275. GROTENHERMEN, F. « Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids », dans *Clin.Pharmacokinet.*, vol. 42, 2003, p. 327-360.
276. HUESTIS, M. A. « Pharmacokinetics and metabolism of the plant cannabinoids, delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol », dans *Handb.Exp.Pharmacol.*, 2005, p. 657-690.
277. CARTER, G. T., P. WEYDT, M. KYASHNA-TOCHA et D. I. ABRAMS. « Medicinal cannabis: rational guidelines for dosing », dans *IDrugs*, vol. 7, 2004, p. 464-470.
278. OHLSSON, A., J. E. LINDGREN, A. WAHLEN, S. AGURELL et autres. « Plasma delta-9 tetrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking », dans *Clin.Pharmacol.Ther.*, vol. 28, 1980, p. 409-416.
279. COOPER, Z. D., et M. HANEY. « Comparison of subjective, pharmacokinetic, and physiological effects of marijuana smoked as joints and blunts », dans *Drug Alcohol Depend.*, vol. 103, 2009, p. 107-113.
280. SCHWOPE, D. M., W. M. BOSKER, J. G. RAMAEKERS, D. A. GORELICK et autres. « Psychomotor performance, subjective and physiological effects and whole blood Delta(9)-tetrahydrocannabinol concentrations in heavy, chronic cannabis smokers following acute smoked cannabis », dans *J.Anal.Toxicol.*, vol. 36, 2012, p. 405-412.
281. GIERINGER, D. H. « Cannabis "Vaporization" », dans *Journal of Cannabis Therapeutics*, vol. 1, 2001, p. 153-170.
282. GIERINGER, D., J. ST LAURENT et S. GOODRICH. « Cannabis vaporizer combines efficient delivery of THC with effective suppression of pyrolytic compounds », dans *Journal of Cannabis Therapeutics*, vol. 4, 2004, p. 7-27.
283. HAZEKAMP, A., R. RUHAAK, L. ZUURMAN, J. VAN, GERVEN et autres. « Evaluation of a vaporizing device (Volcano) for the pulmonary administration of tetrahydrocannabinol », dans *J.Pharm.Sci.*, vol. 95, 2006, p. 1308-1317.

284. POMAHACOVA, B., F. VAN DER KOOY et R. VERPOORTE. « Cannabis smoke condensate III: the cannabinoid content of vaporised Cannabis sativa », dans *Inhal.Toxicol.*, vol. 21, 2009, p. 1108-1112.
285. WALSH, D., K. A. NELSON et F. A. MAHMOUD. « Established and potential therapeutic applications of cannabinoids in oncology », dans *Support.Care Cancer*, vol. 11, 2003, p. 137-143.
286. CONE, E. J., R. E. JOHNSON, B. D. PAUL, L. D. MELL et autres. « Marijuana-laced brownies: behavioral effects, physiologic effects, and urinalysis in humans following ingestion », dans *J.Anal.Toxicol.*, vol. 12, 1988, p. 169-175.
287. IVERSEN, L. L. « The pharmacology of THC, the psychoactive ingredient in cannabis », *The science of marijuana*, New York, Oxford University Press, 2000.
288. SCHWILKE, E. W., D. M. SCHWOPE, E. L. KARSCHNER, R. H. LOWE et autres. « Delta9-tetrahydrocannabinol (THC), 11-hydroxy-THC, and 11-nor-9-carboxy-THC plasma pharmacokinetics during and after continuous high-dose oral THC », dans *Clin.Chem.*, vol. 55, 2009, p. 2180-2189.
289. OFFICE OF MEDICINAL CANNABIS, THE NETHERLANDS MINISTRY OF HEALTH WELFARE AND SPORTS. *Medicinal Cannabis, Information for Health Care Professionals*, 2008.
290. GW PHARMACEUTICALS. Monographie de produit pour Sativex, 2010.
291. WADE, D. T., P. MAKELA, P. ROBSON, H. HOUSE et autres. « Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients », dans *Mult.Scler.*, vol. 10, 2004, p. 434-441.
292. NURMIKKO, T. J., M. G. SERPELL, B. HOGGART, P. J. TOOMEY et autres. « Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial », dans *Pain.*, vol. 133, 2007, p. 210-220.
293. BRENNEISEN, R., A. EGLI, M. A. ELSOHLY, V. HENN et autres. « The effect of orally and rectally administered delta 9-tetrahydrocannabinol on spasticity: a pilot study with 2 patients », dans *Int.J.Clin.Pharmacol.Ther.*, vol. 34, 1996, p. 446-452.
294. MATTES, R. D., L. M. SHAW, J. EDLING-OWENS, K. ENGELMAN et autres. « Bypassing the first-pass effect for the therapeutic use of cannabinoids », dans *Pharmacol.Biochem.Behav.*, vol. 44, 1993, p. 745-747.
295. PERLIN, E., C. G. SMITH, A. I. NICHOLS, R. ALMIREZ et autres. « Disposition and bioavailability of various formulations of tetrahydrocannabinol in the rhesus monkey », dans *J.Pharm.Sci.*, vol. 74, 1985, p. 171-174.
296. ELSOHLY, M. A., T. L. LITTLE, Jr., A. HIKAL, E. HARLAND et autres. « Rectal bioavailability of delta-9-tetrahydrocannabinol from various esters », dans *Pharmacol.Biochem.Behav.*, vol. 40, 1991, p. 497-502.
297. ELSOHLY, M. A., D. F. STANFORD, E. C. HARLAND, A. H. HIKAL et autres. « Rectal bioavailability of delta-9-tetrahydrocannabinol from the hemisuccinate ester in monkeys », dans *J.Pharm.Sci.*, vol. 80, 1991, p. 942-945.
298. VALIVETI, S., D. C. HAMMELL, D. C. EARLES et A. L. STINCHCOMB. « Transdermal delivery of the synthetic cannabinoid WIN 55,212-2: in vitro/in vivo correlation », dans *Pharm.Res.*, vol. 21, 2004, p. 1137-1145.
299. VALIVETI, S., P. K. KIPTOO, D. C. HAMMELL et A. L. STINCHCOMB. « Transdermal permeation of WIN 55,212-2 and CP 55,940 in human skin in vitro », dans *Int.J.Pharm.*, vol. 278, 2004, p. 173-180.

300. STINCHCOMB, A. L., S. VALIVETI, D. C. HAMMELL et D. R. RAMSEY. « Human skin permeation of Delta8-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol », dans *J.Pharm.Pharmacol.*, vol. 56, 2004, p. 291-297.
301. HARVEY, D. J. « Absorption, distribution and biotransformation of the cannabinoids », dans C. G. Nahas, K. M. Sutin, D. J. Harvey et S. Agurell, *Marihuana and medicine*, Totowa, New Jersey, Humana Press, 1999.
302. WIDMAN, M., S. AGURELL, M. EHRNEBO et G. JONES. « Binding of (+)- and (minus)-delta-1-tetrahydrocannabinols and (minus)-7-hydroxy-delta-1-tetrahydrocannabinol to blood cells and plasma proteins in man », dans *J.Pharm.Pharmacol.*, vol. 26, 1974, p. 914-916.
303. GARRETT, E. R., et C. A. HUNT. « Pharmacokinetics of delta9-tetrahydrocannabinol in dogs », dans *J.Pharm.Sci.*, vol. 66, 1977, p. 395-407.
304. WAHLQVIST, M., I. M. NILSSON, F. SANDBERG et S. AGURELL. « Binding of delta-1-tetrahydrocannabinol to human plasma proteins », dans *Biochem.Pharmacol.*, vol. 19, 1970, p. 2579-2584.
305. WIDMAN, M., I. M. NILSSON, S. AGURELL, H. BORG et autres. « Plasma protein binding of 7-hydroxy-1-tetrahydrocannabinol: an active 1-tetrahydrocannabinol metabolite », dans *J.Pharm.Pharmacol.*, vol. 25, 1973, p. 453-457.
306. TRUITT, E. B., Jr. « Biological disposition of tetrahydrocannabinols », dans *Pharmacol.Rev.*, vol. 23, 1971, p. 273-278.
307. NAHAS, G. G. « The pharmacokinetics of THC in fat and brain: resulting functional responses to marihuana smoking », dans *Hum.Psychopharmacol.*, vol. 16, 2001, p. 247-255.
308. SCHOU, J., L. D. PROCKOP, G. DAHLSTROM et C. ROHDE. « Penetration of delta-9-tetrahydrocannabinol and 11-OH-delta-9-tetrahydrocannabinol through the blood-brain barrier », dans *Acta Pharmacol.Toxicol.(Copenh)*, vol. 41, 1977, p. 33-38.
309. MURA, P., P. KINTZ, V. DUMESTRE, S. RAUL et autres. « THC can be detected in brain while absent in blood », dans *J.Anal.Toxicol.*, vol. 29, 2005, p. 842-843.
310. GUNASEKARAN, N., L. E. LONG, B. L. DAWSON, G. H. HANSEN et autres. « Reintoxication: the release of fat stored delta(9)-tetrahydrocannabinol (THC) into blood is enhanced by food deprivation or ACTH exposure », dans *Br.J.Pharmacol.*, vol. 158, 2009, p. 1330-1337.
311. LEMBERGER, L. « Tetrahydrocannabinol metabolism in man », dans *Drug Metab Dispos.*, vol. 1, 1973, p. 461-468.
312. WALL, M. E., B. M. SADLER, D. BRINE, H. TAYLOR et autres. « Metabolism, disposition, and kinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol in men and women », dans *Clin.Pharmacol.Ther.*, vol. 34, 1983, p. 352-363.
313. CHRISTENSEN, H. D., R. I. FREUDENTHAL, J. T. GIDLEY, R. ROSENFELD et autres. « Activity of delta8- and delta9-tetrahydrocannabinol and related compounds in the mouse », dans *Science*, vol. 172, 1971, p. 165-167.
314. PEREZ-REYES, M., M. C. TIMMONS, M. A. LIPTON, K. H. DAVIS et autres. « Intravenous injection in man of 9-tetrahydrocannabinol and 11-OH-9-tetrahydrocannabinol », dans *Science*, vol. 177, 1972, p. 633-635.
315. HUESTIS, M. A., J. M. MITCHELL et E. J. CONE. « Urinary excretion profiles of 11-nor-9-carboxy-delta 9-tetrahydrocannabinol in humans after single smoked doses of marijuana », dans *J.Anal.Toxicol.*, vol. 20, 1996, p. 441-452.

316. HAWKS, R. L. « The constituents of cannabis and the disposition and metabolism of cannabinoids », dans *NIDA Res.Monogr.*, vol. 42, 1982, p. 125-137.
317. MARTIN, B. R., et E. J. CONE. « Chemistry and pharmacology of cannabis », dans H. Kalant, W. Corrigall, W. Hall et R. Smart, *The Health Effects of Cannabis*, Toronto, Canada: Centre of Addiction and Mental Health, 1999.
318. SACHSE-SEEBOTH, C., J. PFEIL, D. SEHRT, I. MEINEKE et autres. « Interindividual variation in the pharmacokinetics of Delta9-tetrahydrocannabinol as related to genetic polymorphisms in CYP2C9 », dans *Clin.Pharmacol.Ther.*, vol. 85, 2009, p. 273-276.
319. OATES, J. A. « The science of drug therapy », dans L. L. BRUNTON, J. S. LAZO et K. L. PARKER, *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, New York, McGraw-Hill, 2006.
320. GRAHAM, M. J., et B. G. LAKE. « Induction of drug metabolism: species differences and toxicological relevance », dans *Toxicology*, vol. 254, 2008, p. 184-191.
321. BORNHEIM, L. M., E. T. EVERHART, J. LI et M. A. CORREIA. « Characterization of cannabidiol-mediated cytochrome P450 inactivation », dans *Biochem.Pharmacol.*, vol. 45, 1993, p. 1323-1331.
322. KOSEL, B. W., F. T. AWEEKKA, N. L. BENOWITZ, S. B. SHADE et autres. « The effects of cannabinoids on the pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir », dans *AIDS*, vol. 16, 2002, p. 543-550.
323. JUSKO, W. J., J. J. SCHENTAG, J. H. CLARK, M. GARDNER et autres. « Enhanced biotransformation of theophylline in marijuana and tobacco smokers », dans *Clin.Pharmacol.Ther.*, vol. 24, 1978, p. 405-410.
324. ZULLINO, D. F., D. DELESSERT, C. B. EAP, M. PREISIG et autres. « Tobacco and cannabis smoking cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine », dans *Int.Clin.Psychopharmacol.*, vol. 17, 2002, p. 141-143.
325. HUESTIS, M. A., J. E. HENNINGFIELD et E. J. CONE. « Blood cannabinoids. I. Absorption of THC and formation of 11-OH-THC and THCCOOH during and after smoking marijuana », dans *J.Anal.Toxicol.*, vol. 16, 1992, p. 276-282.
326. AGURELL, S., et K. LEANDER. « Stability, transfer and absorption of cannabinoid constituents of cannabis (hashish) during smoking », dans *Acta Pharm.Suec.*, vol. 8, 1971, p. 391-402.
327. WALL, M. E., et M. PEREZ-REYES. « The metabolism of delta 9-tetrahydrocannabinol and related cannabinoids in man », dans *J.Clin.Pharmacol.*, vol. 21, 1981, p. 178S-189S.
328. HUESTIS, M. A., A. H. SAMPSON, B. J. HOLICKY, J. E. HENNINGFIELD et autres. « Characterization of the absorption phase of marijuana smoking », dans *Clin.Pharmacol.Ther.*, vol. 52, 1992, p. 31-41.
329. JOHANSSON, E., S. AGURELL, L. E. HOLLISTER et M. M. HALLDIN. « Prolonged apparent half-life of delta 1-tetrahydrocannabinol in plasma of chronic marijuana users », dans *J.Pharm.Pharmacol.*, vol. 40, 1988, p. 374-375.
330. CONE, E. J., et M. A. HUESTIS. « Relating blood concentrations of tetrahydrocannabinol and metabolites to pharmacologic effects and time of marijuana usage », dans *Ther Drug Monit.*, vol. 15, 1993, p. 527-532.
331. TOENNES, S. W., J. G. RAMAEKERS, E. L. THEUNISSEN, M. R. MOELLER et autres. « Comparison of cannabinoid pharmacokinetic properties in occasional and heavy users smoking a marijuana or placebo joint », dans *J.Anal.Toxicol.*, vol. 32, 2008, p. 470-477.
332. VALEANT CANADA. Monographie de produit pour Cesamet, 2009.

333. HOLLISTER, L. E., H. K. GILLESPIE, A. OHLSSON, J. E. LINDGREN et autres. « Do plasma concentrations of delta 9-tetrahydrocannabinol reflect the degree of intoxication? », dans *J.Clin.Pharmacol.*, vol. 21, 1981, p. 171S-177S.
334. STROUGO, A., L. ZUURMAN, C. ROY, J. L. PINQUIER et autres. « Modelling of the concentration--effect relationship of THC on central nervous system parameters and heart rate -- insight into its mechanisms of action and a tool for clinical research and development of cannabinoids », dans *J.Psychopharmacol.*, vol. 22, 2008, p. 717-726.
335. LYNCH, M. E., et C. P. WATSON. « The pharmacotherapy of chronic pain: a review », dans *Pain Res.Manag.*, vol. 11, 2006, p. 11-38.
336. WU, D. F., L. Q. YANG, A. GOSCHKE, R. STUMM et autres. « Role of receptor internalization in the agonist-induced desensitization of cannabinoid type 1 receptors », dans *J.Neurochem.*, vol. 104, 2008, p. 1132-1143.
337. MALDONADO, R. « Study of cannabinoid dependence in animals », dans *Pharmacol.Ther.*, vol. 95, 2002, p. 153-164.
338. PERTWEE, R. G. « Emerging strategies for exploiting cannabinoid receptor agonists as medicines », dans *Br.J.Pharmacol.*, vol. 156, 2009, p. 397-411.
339. HIRVONEN, J., R. S. GOODWIN, C. T. LI, G. E. TERRY et autres. « Reversible and regionally selective downregulation of brain cannabinoid CB1 receptors in chronic daily cannabis smokers », dans *Mol.Psychiatry*, vol. 17, 2012, p. 642-649.
340. HANEY, M., A. S. WARD, S. D. COMER, R. W. FOLTIN et coll. « Abstinence symptoms following smoked marijuana in humans », dans *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 141, p. 395-404
341. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Substance-related disorders. Diagnostic and statistical manual of mental disorders text revision (DSM-IV-TR)*, American Psychiatric Association, Washington, D.C., American Psychiatric Association, 2000.
342. BUDNEY, A. J., J. R. HUGHES, B. A. MOORE et R. VANDREY. « Review of the validity and significance of cannabis withdrawal syndrome », dans *Am.J.Psychiatry*, vol. 161, 2004, p. 1967-1977.
343. HAZEKAMP, A., K. BASTOLA, H. RASHIDI, J. BENDER et autres. « Cannabis tea revisited: a systematic evaluation of the cannabinoid composition of cannabis tea », dans *J.Ethnopharmacol.*, vol. 113, 2007, p. 85-90.
344. PERTWEE, R. G. « Tolerance to the effect of delta1-tetrahydrocannabinol on corticosterone levels in mouse plasma produced by repeated administration of cannabis extract or delta1-tetrahydrocannabinol », dans *Br.J.Pharmacol.*, vol. 51, 1974, p. 391-397.
345. LOZANO, I. « The therapeutic uses of Cannabis sativa (L.) in Arabic medicine », dans *Journal of Cannabis Therapeutics*, vol. 1, 2001, p. 63-70.
346. RUSSO, E. « History of cannabis as a medicine », dans G. W. Guy, B. A. Whittle et P. J. Robson, *The Medicinal Uses of Cannabis and Cannabinoids*, London, Pharmaceutical Press, 2004.
347. RUSSO, E. B. « History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet », dans *Chem.Biodivers.*, vol. 4, 2007, p. 1614-1648.
348. FRASER, G. A. « The use of a synthetic cannabinoid in the management of treatment-resistant nightmares in posttraumatic stress disorder (PTSD) », dans *CNS.Neurosci.Ther.*, vol. 15, 2009, p. 84-88.

349. PORTENOY, R. K., E. D. GANAE-MOTAN, S. ALLENDE, R. YANAGIHARA et autres. « Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial », dans *J.Pain.*, vol. 13, 2012, p. 438-449.
350. WARE, M. A., H. ADAMS et G. W. GUY. « The medicinal use of cannabis in the UK: results of a nationwide survey », dans *Int.J.Clin.Pract.*, vol. 59, 2005, p. 291-295.
351. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ (OMS). *Cannabis: a health perspective and research agenda*, 1997
352. CAMI, J., D. GUERRA, B. UGENA, J. SEGURA et autres. « Effect of subject expectancy on the THC intoxication and disposition from smoked hashish cigarettes », dans *Pharmacol.Biochem.Behav.*, vol. 40, 1991, p. 115-119.
353. SKRABEK, R. Q., L. GALIMOVA, K. ETHANS et D. PERRY. « Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia », dans *J.Pain.*, vol. 9, 2008, p. 164-173.
354. WARE, M. A., M. A. FITZCHARLES, L. JOSEPH et Y. SHIR. « The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial », dans *Anesth.Analg.*, vol. 110, 2010, p. 604-610.
355. KALLIOMAKI, J., A. PHILIPP, J. BAXENDALE, P. ANNAS et autres. « Lack of effect of central nervous system-active doses of nabilone on capsaicin-induced pain and hyperalgesia », dans *Clin.Exp.Pharmacol.Physiol.*, vol. 39, 2012, p. 336-342.
356. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ (OMS). Définition des soins palliatifs - OMS, 2012.
357. GREEN, A. J., et K. DE-VRIES. « Cannabis use in palliative care - an examination of the evidence and the implications for nurses », dans *J.Clin.Nurs.*, vol. 19, 2010, p. 2454-2462.
358. GARDINER, C., et C. INGLETON. « Commentary on Green AJ & DE-VRIES, K. « Cannabis use in palliative care--an examination of the evidence and the implications for nurses », dans *Journal of Clinical Nursing*, vol. 19, p. 2454-2462. *J.Clin.Nurs.*, vol. 19, 2010, p. 3253-3255.
359. GLARE, P., J. MILLER, T. NIKOLOVA et R. TICKOO. « Treating nausea and vomiting in palliative care: a review », dans *Clin.Interv.Aging*, vol. 6, 2011, p. 243-259.
360. FINE, P. G. « Treatment guidelines for the pharmacological management of pain in older persons », dans *Pain Med.*, vol. 13 Suppl. 2, 2012, p. S57-S66.
361. SVENDSEN, K. B., T. S. JENSEN et F. W. BACH. « Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial », dans *BMJ*, vol. 329, 2004, p. 253-260.
362. BRISBOIS, T. D., I. H. DE KOCK, S. M. WATANABE, M. MIRHOSSEINI et autres. « Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial », dans *Ann.Oncol.*, vol. 22, 2011, p. 2086-2093.
363. STRASSER, F., D. LUFTNER, K. POSSINGER, G. ERNST et autres. « Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group », dans *J.Clin.Oncol.*, vol. 24, 2006, p. 3394-3400.
364. TOTH, C., S. MAWANI, S. BRADY, C. CHAN et autres. « An enriched-enrolment, randomized withdrawal, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled, parallel assignment efficacy study of nabilone as adjuvant in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain », dans *Pain.*, vol. 153, 2012, p. 2073-2082.

365. SELVARAJAH, D., R. GANDHI, C. J. EMERY et S. TESFAYE. « Randomized placebo-controlled double-blind clinical trial of cannabis-based medicinal product (Sativex) in painful diabetic neuropathy: depression is a major confounding factor », dans *Diabetes Care*, vol. 33, 2010, p. 128-130.
366. NOVOTNA, A., J. MARES, S. RATCLIFFE, I. NOVAKOVA et autres. « A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex((R))) , as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis », dans *Eur.J.Neurol.*, vol. 18, 2011, p. 1122-1131.
367. NAVARI, R. M. « Pharmacological management of chemotherapy-induced nausea and vomiting: focus on recent developments », dans *Drugs*, vol. 69, 2009, p. 515-533.
368. HORNBY, P. J. « Central neurocircuitry associated with emesis », dans *Am.J.Med.*, vol. 111, Suppl. 8A, 2001, p. 106S-112S.
369. VAN SICKLE, M. D., M. DUNCAN, P. J. KINGSLEY, A. MOUIHATE et autres. « Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors », dans *Science*, vol. 310, 2005, p. 329-332.
370. DARMANI, N. A. « The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR 141716A reverses the antiemetic and motor depressant actions of WIN 55, 212-2 », dans *Eur.J.Pharmacol.*, vol. 430, 2001, p. 49-58.
371. BARANN, M., G. MOLDERINGS, M. BRUSS, H. BONISCH et autres. « Direct inhibition by cannabinoids of human 5-HT3A receptors: probable involvement of an allosteric modulatory site », dans *Br.J.Pharmacol.*, vol. 137, 2002, p. 589-596.
372. ROCK, E. M., D. BOLOGNINI, C. L. LIMEBEER, M. G. CASCIO et autres. « Cannabidiol, a non-psychoactive component of cannabis, attenuates vomiting and nausea-like behaviour via indirect agonism of 5-HT(1A) somatodendritic autoreceptors in the dorsal raphe nucleus », dans *Br.J.Pharmacol.*, vol. 165, 2012, p. 2620-2634.
373. ROCK, E. M., J. M. GOODWIN, C. L. LIMEBEER, A. BREUER et autres. « Interaction between non-psychoactive cannabinoids in marijuana: effect of cannabigerol (CBG) on the anti-nausea or anti-emetic effects of cannabidiol (CBD) in rats and shrews », dans *Psychopharmacology (Berl)*, vol. 215, 2011, p. 505-512.
374. MACHADO ROCHA, F. C., S. C. STEFANO, R. DE CASSIA HAIEK, L. M. ROSA OLIVEIRA et autres. « Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis », dans *Eur.J.Cancer Care (Engl.)*, vol. 17, 2008, p. 431-443.
375. MEIRI, E., H. JHANGIANI, J. J. VREDENBURGH, L. M. BARBATO et autres. « Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting », dans *Curr.Med.Res.Opin.*, vol. 23, 2007, p. 533-543.
376. KWIATKOWSKA, M., L. A. PARKER, P. BURTON et R. MECOULAM. « A comparative analysis of the potential of cannabinoids and ondansetron to suppress cisplatin-induced emesis in the *Suncus murinus* (house musk shrew) », dans *Psychopharmacology (Berl)*. 174, 2004, p. 254-259.
377. WANG, Y., A. P. RAY, B. A. MCCLANAHAN et N. A. DARMANI. « The antiemetic interaction of Delta9 tetrahydrocannabinol when combined with tropisetron or dexamethasone in the least shrew », dans *Pharmacol.Biochem.Behav.*, vol. 91, 2009, p. 367-373.
378. INSTITUTE OF MEDICINE. « The medical value of marijuana and related substances », dans J. E. Joy, S. J. Watson et J. A. Benson., *Marijuana and medicine: Assessing the science base*, Washington, DC, National Academy Press, 1999.

379. HEALTH DEPARTMENT OF NEW SOUTH WALES, AUSTRALIA. Working Party on the Use of Cannabis for Medical Purposes, 2000, p. 2.
380. HERRSTEDT, J., et P. DOMBERNOWSKY. « Anti-emetic therapy in cancer chemotherapy: current status », dans *Basic Clin.Pharmacol.Toxicol.*, vol. 101, 2007, p. 143-150.
381. ASSOCIATION DES PHARMACIENS DU CANADA. *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*, Ottawa, Association des pharmaciens du Canada, 2009.
382. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*, 2010.
383. CLARY, P. L. AND LAWSON, P. « Pharmacologic pearls for end-of-life care », dans *Am.Fam.Physician*, vol. 79, 2009, p. 1059-1065.
384. MINISTRE DE LA JUSTICE, GOUVERNEMENT DU CANADA. *Règlement sur l'accès à la marijuana à des fins médicales*, 2011.
385. SMIT, E., et C. J. CRESPO. « Dietary intake and nutritional status of US adult marijuana users: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey », dans *Public Health Nutr.*, vol. 4, 2001, p. 781-786.
386. DI MARZO, V., et I. MATIAS. « Endocannabinoid control of food intake and energy balance », dans *Nat.Neurosci.*, vol. 8, 2005, p. 585-589.
387. MATIAS, I., T. BISOGNO et V. DI, MARZO. « Endogenous cannabinoids in the brain and peripheral tissues: regulation of their levels and control of food intake », dans *Int.J.Obes.(Lond)*, vol. 30, Suppl. 1, 2006, p. S7-S12.
388. TIBIRICA, E. « The multiple functions of the endocannabinoid system: a focus on the regulation of food intake », dans *Diabetol.Metab Syndr.*, vol. 2, 2010, p. 5-10.
389. FARRIMOND, J. A., M. S. MERCIER, B. J. WHALLEY et C. M. WILLIAMS. « Cannabis sativa and the endogenous cannabinoid system: therapeutic potential for appetite regulation », dans *Phytother.Res.*, vol. 25, 2011, p. 170-188.
390. ABRAMS, D. I., J. F. HILTON, R. J. LEISER, S. B. SHADE et autres. « Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection: a randomized, placebo-controlled clinical trial », dans *Ann.Intern.Med.*, vol. 139, 2003, p. 258-266.
391. RAVINET-TRILLOU, C., C. DELGORGE, C. MENET, M. ARNONE et autres. « CB1 cannabinoid receptor knockout in mice leads to leanness, resistance to diet-induced obesity and enhanced leptin sensitivity », dans *Int.J.Obes.Relat Metab Disord.*, vol. 28, 2004, p. 640-648.
392. TIMPONE, J. G., D. J. WRIGHT, N. LI, M. J. EGORIN et autres. « The safety and pharmacokinetics of single-agent and combination therapy with megestrol acetate and dronabinol for the treatment of HIV wasting syndrome. The DATRI 004 Study Group. Division of AIDS Treatment Research Initiative », dans *AIDS Res.Hum.Retroviruses*, vol. 13, 1997, p. 305-315.
393. BEAL, J. E., R. OLSON, L. LAUBENSTEIN, J. O. MORALES et autres. « Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS », dans *J.Pain Symptom.Manage.*, vol. 10, 1995, p. 89-97.
394. BEAL, J. E., R. OLSON, L. LEFKOWITZ, L. LAUBENSTEIN et autres. « Long-term efficacy and safety of dronabinol for acquired immunodeficiency syndrome-associated anorexia », dans *J.Pain Symptom.Manage.*, vol. 14, 1997, p. 7-14.

395. TCHEKMEDYIAN, N. S., D. ZAHYNA, C. HALPERT et D. HEBER. « Clinical aspects of nutrition in advanced cancer », dans *Oncology*, vol. 49, Suppl. 2, 1992, p. 3-7.
396. WALSH, D., S. DONNELLY et L. RYBICKI. « The symptoms of advanced cancer: relationship to age, gender, and performance status in 1,000 patients », dans *Support.Care Cancer*, vol. 8, 2000, p. 175-179.
397. EKERT, H., K. D. WATERS, I. H. JURK, J. MOBILIA et autres. « Amelioration of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting by delta-9-tetrahydrocannabinol », dans *Med.J.Aust.*, vol. 2, 1979, p. 657-659.
398. SALLAN, S. E., C. CRONIN, M. ZELEN et N. E. ZINBERG. « Antiemetics in patients receiving chemotherapy for cancer: a randomized comparison of delta-9-tetrahydrocannabinol and prochlorperazine », dans *N.Engl.J.Med.*, vol. 302, 1980, p. 135-138.
399. PLASSE, T. F., R. W. GORTER, S. H. KRASNOW, M. LANE et autres. « Recent clinical experience with dronabinol », dans *Pharmacol.Biochem.Behav.*, vol. 40, 1991, p. 695-700.
400. NELSON, K., D. WALSH, P. DEETER et F. SHEEHAN. « A phase II study of delta-9-tetrahydrocannabinol for appetite stimulation in cancer-associated anorexia », dans *J.Palliat.Care*, vol. 10, 1994, p. 14-18.
401. REGELSON, W., J. R. BUTLER et J. SCHULZ. « Delta-9-tetrahydrocannabinol as an effective antidepressant and appetite-stimulating agent in advanced cancer patients », dans M. Braude et S. Szara, *The Pharmacology of marihuana: A monograph of the National Institute on Drug Abuse*, New York, Raven Press, 1976.
402. JATOI, A., H. E. WINDSCHITL, C. L. LOPRINZI, J. A. SLOAN et autres. « Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study », dans *J.Clin.Oncol.*, vol. 20, 2002, p. 567-573.
403. MANTOVANI, G., A. MACCIO, C. MADEDDU, R. SERPE et autres. « Randomized phase III clinical trial of five different arms of treatment in 332 patients with cancer cachexia », dans *Oncologist*, vol. 15, 2010, p. 200-211.
404. MONTELEONE, P., I. MATIAS, V. MARTIADIS, L. DE PETROCELLIS et autres. « Blood levels of the endocannabinoid anandamide are increased in anorexia nervosa and in binge-eating disorder, but not in bulimia nervosa », dans *Neuropsychopharmacology*, vol. 30, 2005, p. 1216-1221.
405. SIEGFRIED, Z., K. KANYAS, Y. LATZER, O. KARNI et autres. « Association study of cannabinoid receptor gene (CNR1) alleles and anorexia nervosa: differences between restricting and binge/purging subtypes », dans *Am.J.Med.Genet.B Neuropsychiatr.Genet.*, vol. 125B, 2004, p. 126-130.
406. MULLER, T. D., K. REICHWALD, G. BRONNER, J. KIRSCHNER et autres. « Lack of association of genetic variants in genes of the endocannabinoid system with anorexia nervosa », dans *Child Adolesc.Psychiatry Ment.Health*, vol. 2, 2008, p. 33-39.
407. LEWIS, D. Y., et R. R. BRETT. « Activity-based anorexia in C57/BL6 mice: effects of the phytocannabinoid, Delta9-tetrahydrocannabinol (THC) and the anandamide analogue, OMDM-2 », dans *Eur.Neuropsychopharmacol.*, vol. 20, 2010, p. 622-631.
408. VERTY, A. N., M. J. EVETTS, G. J. CROUCH, I. S. MCGREGOR et autres. « The cannabinoid receptor agonist THC attenuates weight loss in a rodent model of activity-based anorexia », dans *Neuropsychopharmacology*, vol. 36, 2011, p. 1349-1358.
409. GROSS, H., M. H. EBERT, V. B. FADEN, S. C. GOLDBERG et autres. « A double-blind trial of delta 9-tetrahydrocannabinol in primary anorexia nervosa », dans *J.Clin.Psychopharmacol.*, vol. 3, 1983, p. 165-171.

410. VOLICER, L., M. STELLY, J. MORRIS, J. MCLAUGHLIN et autres. « Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease », dans *Int.J.Geriatr.Psychiatry*, vol. 12, 1997, p. 913-919.
411. AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION, COUNCIL OF SCIENTIFIC AFFAIRS. *Medical Marijuana* (en ligne), American Medical Association, Council of Scientific Affairs, 1997.
412. AGGARWAL, S. K., G. T. CARTER, M. D. SULLIVAN, C. ZUMBRUNNEN et autres. « Characteristics of patients with chronic pain accessing treatment with medical cannabis in Washington State », dans *J.Opioid.Manag.*, vol. 5, 2009, p. 257-286.
413. HEUTINK, M., M. W. POST, M. M. WOLLAARS et F. W. VAN ASBECK. « Chronic spinal cord injury pain: pharmacological and non-pharmacological treatments and treatment effectiveness », dans *Disabil.Rehabil.*, vol. 33, 2011, p. 433-440.
414. BAKER, D., G. PRYCE, J. L. CROXFORD, P. BROWN et autres. « Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model », dans *Nature*, vol. 404, 2000, p. 84-87.
415. CENTONZE, D., S. ROSSI, A. FINAZZI-AGRO, G. BERNARDI et autres. « The (endo)cannabinoid system in multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis », dans *Int.Rev.Neurobiol.*, vol. 82, 2007, p. 171-186.
416. DI FILIPPO, M., L. A. PINI, G. P. PELLICCIOLI, P. CALABRESI et autres. « Abnormalities in the cerebrospinal fluid levels of endocannabinoids in multiple sclerosis », dans *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, vol. 79, 2008, p. 1224-1229.
417. JEAN-GILLES, L., S. FENG, C. R. TENCH, V. CHAPMAN et autres. « Plasma endocannabinoid levels in multiple sclerosis », dans *J.Neurol.Sci.*, vol. 287, 2009, p. 212-215.
418. PERTWEE, R. G. « Cannabinoids and multiple sclerosis », dans *Mol.Neurobiol.*, vol. 36, 2007, p. 45-59.
419. LYMAN, W. D., J. R. SONETT, C. F. BROSNAN, R. ELKIN et autres. « Delta 9-tetrahydrocannabinol: a novel treatment for experimental autoimmune encephalomyelitis », dans *J.Neuroimmunol.*, vol. 23, 1989, p. 73-81.
420. MARESZ, K., G. PRYCE, E. D. PONOMAREV, G. MARSICANO et autres. « Direct suppression of CNS autoimmune inflammation via the cannabinoid receptor CB1 on neurons and CB2 on autoreactive T cells », dans *Nat.Med.*, vol. 13, 2007, p. 492-497.
421. PRYCE, G., et D. BAKER. « Control of spasticity in a multiple sclerosis model is mediated by CB1, not CB2, cannabinoid receptors », dans *Br.J.Pharmacol.*, vol. 150, 2007, p. 519-525.
422. CROXFORD, J. L., G. PRYCE, S. J. JACKSON, C. LEDENT et autres. « Cannabinoid-mediated neuroprotection, not immunosuppression, may be more relevant to multiple sclerosis », dans *J.Neuroimmunol.*, vol. 193, 2008, p. 120-129.
423. BAKER, D., S. J. JACKSON et G. PRYCE. « Cannabinoid control of neuroinflammation related to multiple sclerosis », dans *Br.J.Pharmacol.*, vol. 152, 2007, p. 649-654.
424. SANCHEZ, A. J., et A. GARCIA-MERINO. « Neuroprotective agents: Cannabinoids », dans *Clin.Immunol.*, vol. 142, 2011, p. 57-67.
425. CONSROE, P., et R. SANDYK. « Therapeutic potential of cannabinoids in neurological disorders », dans R. Mechoulam, *Marijuana/Cannabinoids as therapeutic agents*, Boca Raton, FL, CRC Press, 1986.
426. CHONG, M. S., K. WOLFF, K. WISE, C. TANTON et autres. « Cannabis use in patients with multiple sclerosis », dans *Mult.Scler.*, vol. 12, 2006, p. 646-651.

427. ZAJICEK, J. P., H. P. SANDERS, D. E. WRIGHT, P. J. VICKERY et autres. « Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up », dans *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, vol. 76, 2005, p. 1664-1669.
428. VANEY, C., M. HEINZEL-GUTENBRUNNER, P. JOBIN, F. TSCHOPP et autres. « Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study », dans *Mult.Scler.*, vol. 10, 2004, p. 417-424.
429. WADE, D. T., P. M. MAKELA, H. HOUSE, C. BATEMAN et autres. « Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis », dans *Mult.Scler.*, vol. 12, 2006, p. 639-645.
430. COLLIN, C., P. DAVIES, I. K. MUTIBOKO et S. RATCLIFFE. « Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis », dans *Eur.J.Neurol.*, vol. 14, 2007, p. 290-296.
431. HOBART, J. C., A. RIAZI, A. J. THOMPSON, I. M. STYLES et autres. « Getting the measure of spasticity in multiple sclerosis: the Multiple Sclerosis Spasticity Scale (MSSS-88) », dans *Brain*, vol. 129, 2006, p. 224-234.
432. ZAJICEK, J. P., J. C. HOBART, A. SLADE, D. BARNES et autres. « Multiple Sclerosis and Extract of Cannabis: results of the MUSEC trial », dans *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, vol. 83, 2012, p. 1125-1132.
433. KILLESTEIN, J., E. L. HOOGERVORST, M. REIF, N. F. KALKERS et autres. « Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS », dans *Neurology*, vol. 58, 2002, p. 1404-1407.
434. ARAGONA, M., E. ONESTI, V. TOMASSINI, A. CONTE et autres. « Psychopathological and cognitive effects of therapeutic cannabinoids in multiple sclerosis: a double-blind, placebo controlled, crossover study », dans *Clin.Neuropharmacol.*, vol. 32, 2009, p. 41-47.
435. FREEMAN, R. M., O. ADEKANMI, M. R. WATERFIELD, A. E. WATERFIELD et autres. « The effect of cannabis on urge incontinence in patients with multiple sclerosis: a multicentre, randomised placebo-controlled trial (CAMS-LUTS) », dans *Int.Urogynecol.J.Pelvic.Floor.Dysfunct.*, vol. 17, 2006, p. 636-641.
436. SLIWA, J. A., H. K. BELL, K. D. MASON, R. M. GORE et autres. « Upper urinary tract abnormalities in multiple sclerosis patients with urinary symptoms », dans *Arch.Phys.Med.Rehabil.*, vol. 77, 1996, p. 247-251.
437. CONSROE, P., R. MUSTY, J. REIN, W. TILLERY et autres. « The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis », dans *Eur.Neurol.*, vol. 38, 1997, p. 44-48.
438. BRADY, C. M., R. DASGUPTA, C. DALTON, O. J. WISEMAN et autres. « An open-label pilot study of cannabis-based extracts for bladder dysfunction in advanced multiple sclerosis », dans *Mult.Scler.*, vol. 10, 2004, p. 425-433.
439. ROSSI, S., G. BERNARDI et D. CENTONZE. « The endocannabinoid system in the inflammatory and neurodegenerative processes of multiple sclerosis and of amyotrophic lateral sclerosis », dans *Exp.Neurol.*, vol. 224, 2010, p. 92-102.
440. SCOTTER, E. L., M. E. ABOOD et M. GLASS. « The endocannabinoid system as a target for the treatment of neurodegenerative disease », dans *Br.J.Pharmacol.*, vol. 160, 2010, p. 480-498.
441. AMTMANN, D., P. WEYDT, K. L. JOHNSON, M. P. JENSEN et autres. « Survey of cannabis use in patients with amyotrophic lateral sclerosis », dans *Am.J.Hosp.Palliat.Care*, vol. 21, 2004, p. 95-104.

442. WEBER, M., B. GOLDMAN et S. TRUNIGER. « Tetrahydrocannabinol (THC) for cramps in amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind crossover trial », dans *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, vol. 81, 2010, p. 1135-1140.
443. GELINAS, D. F., R. G. MILLER et M. ABOOD. « Pilot study of safety and tolerability of delta 9-THC (Marinol) treatment for ALS », dans *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.*, vol. 3, 2002, p. 23-24.
444. GARCIA-OVEJERO, D., A. AREVALO-MARTIN, S. PETROSINO, F. DOCAGNE et autres. « The endocannabinoid system is modulated in response to spinal cord injury in rats », dans *Neurobiol.Dis.*, vol. 33, 2009, p. 57-71.
445. HAMA, A., et J. SAGEN. « Antinociceptive effect of cannabinoid agonist WIN 55,212-2 in rats with a spinal cord injury », dans *Exp.Neurol.*, vol. 204, 2007, p. 454-457.
446. HAMA, A., et J. SAGEN. « Sustained antinociceptive effect of cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 over time in rat model of neuropathic spinal cord injury pain », dans *J.Rehabil.Res.Dev.*, vol. 46, 2009, p. 135-143.
447. MALEC, J., R. F. HARVEY et J. J. CAYNER « Cannabis effect on spasticity in spinal cord injury », dans *Arch.Phys.Med.Rehabil.*, vol. 63, 1982, p. 116-118.
448. MAURER, M., V. HENN, A. DITTRICH et A. HOFMANN. « Delta-9-tetrahydrocannabinol shows antispastic and analgesic effects in a single case double-blind trial », dans *Eur.Arch.Psychiatry Clin.Neurosci.*, vol. 240, 1990, p. 1-4.
449. WADE, D. T., P. ROBSON, H. HOUSE, P. MAKELA et autres. « A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms », dans *Clin.Rehabil.*, vol. 17, 2003, p. 21-29.
450. HAGENBACH, U., S. LUZ, N. GHAFOR, J. M. BERGER et autres. « The treatment of spasticity with Delta9-tetrahydrocannabinol in persons with spinal cord injury », dans *Spinal Cord.*, vol. 45, 2007, p. 551-562.
451. POOYANIA, S., K. ETHANS, T. SZTURM, A. CASEY et autres. « A randomized, double-blinded, crossover pilot study assessing the effect of nabilone on spasticity in persons with spinal cord injury », dans *Arch.Phys.Med.Rehabil.*, vol. 91, 2010, p. 703-707.
452. FALENSKI, K. W., R. E. BLAIR, L. J. SIM-SELLEY, B. R. MARTIN et autres. « Status epilepticus causes a long-lasting redistribution of hippocampal cannabinoid type 1 receptor expression and function in the rat pilocarpine model of acquired epilepsy », dans *Neuroscience*, vol. 146, 2007, p. 1232-1244.
453. LUDANYI, A., L. EROSS, S. CZIRJAK, J. VAJDA et autres. « Downregulation of the CB1 cannabinoid receptor and related molecular elements of the endocannabinoid system in epileptic human hippocampus », dans *J.Neurosci.*, vol. 28, 2008, p. 2976-2990.
454. FALENSKI, K. W., D. S. CARTER, A. J. HARRISON, B. R. MARTIN et autres. « Temporal characterization of changes in hippocampal cannabinoid CB(1) receptor expression following pilocarpine-induced status epilepticus », dans *Brain Res.*, vol. 1262, 2009, p. 64-72.
455. ROMIGI, A., M. BARI, F. PLACIDI, M. G. MARCIANI et autres. « Cerebrospinal fluid levels of the endocannabinoid anandamide are reduced in patients with untreated newly diagnosed temporal lobe epilepsy », dans *Epilepsia*, vol. 51, 2010, p. 768-772.
456. WALLACE, M. J., B. R. MARTIN et R. J. DELORENZO. « Evidence for a physiological role of endocannabinoids in the modulation of seizure threshold and severity », dans *Eur.J.Pharmacol.*, vol. 452, 2002, p. 295-301.

457. MECHOULAM, R., et A. H. LICHTMAN. « Neuroscience. Stout guards of the central nervous system », dans *Science*, vol. 302, 2003, p. 65-67.
458. WALLACE, M. J., R. E. BLAIR, K. W. FALENSKI, B. R. MARTIN et autres. « The endogenous cannabinoid system regulates seizure frequency and duration in a model of temporal lobe epilepsy », dans *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, vol. 307, 2003, p. 129-137.
459. SHAFAROODI, H., M. SAMINI, L. MOEZI, H. HOMAYOUN et autres. « The interaction of cannabinoids and opioids on pentylentetrazole-induced seizure threshold in mice », dans *Neuropharmacology*, vol. 47, 2004, p. 390-400.
460. CLEMENT, A. B., E. G. HAWKINS, A. H. LICHTMAN et B. F. CRAVATT. « Increased seizure susceptibility and proconvulsant activity of anandamide in mice lacking fatty acid amide hydrolase », dans *J.Neurosci.*, vol. 23, 2003, p. 3916-3923.
461. ALGER, B. E. « Retrograde signaling in the regulation of synaptic transmission: focus on endocannabinoids », dans *Prog.Neurobiol.*, vol. 68, 2002, p. 247-286.
462. SMITH, P. F. « Cannabinoids as potential anti-epileptic drugs », dans *Curr.Opin.Investig.Drugs*, vol. 6, 2005, p. 680-685.
463. HOFFMAN, A. F., et C. R. LUPICA. « Mechanisms of cannabinoid inhibition of GABA(A) synaptic transmission in the hippocampus », dans *J.Neurosci.*, vol. 20, 2000, p. 2470-2479.
464. NAKATSUKA, T., H. X. CHEN, S. N. ROPER et J. G. GU. « Cannabinoid receptor-1 activation suppresses inhibitory synaptic activity in human dentate gyrus », dans *Neuropharmacology*, vol. 45, 2003, p. 116-121.
465. GORDON, E., et O. DEVINSKY. « Alcohol and marijuana: effects on epilepsy and use by patients with epilepsy », dans *Epilepsia*, vol. 42, 2001, p. 1266-1272.
466. LUTZ, B. « On-demand activation of the endocannabinoid system in the control of neuronal excitability and epileptiform seizures », dans *Biochem.Pharmacol.*, vol. 68, 2004, p. 1691-1698.
467. GLOSS, D., et B. VICKREY. *Cannabinoids for epilepsy*, Cochrane.Database.Syst.Rev. 6, 2012, p. CD009270-
468. HAMA, A. T., et J. SAGEN. « Cannabinoid receptor-mediated antinociception with acetaminophen drug combinations in rats with neuropathic spinal cord injury pain », dans *Neuropharmacology*, vol. 58, 2010, p. 758-766.
469. MANZANARES, J., M. JULIAN et A. CARRASCOSA. « Role of the cannabinoid system in pain control and therapeutic implications for the management of acute and chronic pain episodes », dans *Curr.Neuropharmacol.*, vol. 4, 2006, p. 239-257.
470. CHRISTIE, M. J., et C. MALLETT. « Endocannabinoids can open the pain gate », dans *Sci.Signal*, vol. 2, 2009, p. pe57.-
471. OSTENFELD, T., J. PRICE, M. ALBANESE, J. BULLMAN et autres. « A Randomized, Controlled Study to Investigate the Analgesic Efficacy of Single Doses of the Cannabinoid Receptor-2 Agonist GW842166, Ibuprofen or Placebo in Patients With Acute Pain Following Third Molar Tooth Extraction », dans *Clin.J.Pain*, vol. 27, 2011, p. 668-676.
472. KARST, M., S. WIPPERMANN et J. AHRENS. « Role of cannabinoids in the treatment of pain and (painful) spasticity », dans *Drugs*, vol. 70, 2010, p. 2409-2438.
473. MIRCHANDANI, A., M. SALEEB et R. SINATRA. « Acute and Chronic Mechanisms of Pain », dans N. Vadivelu, R. D. Urman et R. L. Hines, « Essentials of Pain Management », New York, Springer, 2011.

474. SEIFERT, F., et C. MAIHOFNER. « Functional and structural imaging of pain-induced neuroplasticity », dans *Curr.Opin.Anaesthesiol.*, vol. 24, 2011, p. 515-523.
475. ZUBIETA, J. K., et C. S. STOHLER. « Neurobiological mechanisms of placebo responses », dans *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, vol. 1156, 2009, p. 198-210.
476. FINNISS, D. G., T. J. KAPTCHUK, F. MILLER et F. BENEDETTI. « Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects », dans *Lancet.*, vol. 375, 2010, p. 686-695.
477. MARTIN, B. R., D. R. COMPTON, S. F. SEMUS, S. LIN et autres. « Pharmacological evaluation of iodo and nitro analogs of delta 8-THC and delta 9-THC », dans *Pharmacol.Biochem.Behav.*, vol. 46, 1993, p. 295-301.
478. MENG, I. D., B. H. MANNING, W. J. MARTIN et H. L. FIELDS. « An analgesia circuit activated by cannabinoids », dans *Nature*, vol. 395, 1998, p. 381-383.
479. FINN, D. P., M. D. JHAVERI, S. R. BECKETT, C. H. ROE et autres. « Effects of direct periaqueductal grey administration of a cannabinoid receptor agonist on nociceptive and aversive responses in rats », dans *Neuropharmacology*, vol. 45, 2003, p. 594-604.
480. AZAD, S. C., K. MONORY, G. MARSICANO, B. F. CRAVATT et autres. « Circuitry for associative plasticity in the amygdala involves endocannabinoid signaling », dans *J.Neurosci.*, vol. 24, 2004, p. 9953-9961.
481. HILL, S. Y., R. SCHWIN, D. W. GOODWIN et B. J. POWELL. « Marijuana and pain », dans *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, vol. 188, 1974, p. 415-418.
482. MILSTEIN, S. L., K. MACCANNELL, G. KARR et S. CLARK. « Marijuana-produced changes in pain tolerance. Experienced and non-experienced subjects », dans *Int.Pharmacopsychiatry*, vol. 10, 1975, p. 177-182.
483. NAEF, M., M. CURATOLO, S. PETERSEN-FELIX, L. ARENDT-NIELSEN et autres. « The analgesic effect of oral delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), morphine, and a THC-morphine combination in healthy subjects under experimental pain conditions », dans *Pain*, vol. 105, 2003, p. 79-88.
484. KRAFT, B., N. A. FRICKEY, R. M. KAUFMANN, M. REIF et autres. « Lack of analgesia by oral standardized cannabis extract on acute inflammatory pain and hyperalgesia in volunteers », dans *Anesthesiology*, vol. 109, 2008, p. 101-110.
485. REDMOND, W. J., P. GOFFAUX, S. POTVIN et S. MARCHAND. « Analgesic and antihyperalgesic effects of nabilone on experimental heat pain », dans *Curr.Med.Res.Opin.*, vol. 24, 2008, p. 1017-1024.
486. HOLDCROFT, A., M. MAZE, C. DORE, S. TEBBS et autres. « A multicenter dose-escalation study of the analgesic and adverse effects of an oral cannabis extract (Cannador) for postoperative pain management », dans *Anesthesiology*, vol. 104, 2006, p. 1040-1046.
487. WU, C. L., et S. N. RAJA. « Treatment of acute postoperative pain », dans *Lancet*, vol. 377, 2011, p. 2215-2225.
488. JAIN, A. K., J. R. RYAN, F. G. MCMAHON et G. SMITH. « Evaluation of intramuscular levonantradol and placebo in acute postoperative pain », dans *J.Clin.Pharmacol.*, vol. 21, 1981, p. 320S-326S.
489. BUGGY, D. J., L. TOOGOOD, S. MARIC, P. SHARPE et autres. « Lack of analgesic efficacy of oral delta-9-tetrahydrocannabinol in postoperative pain », dans *Pain*, vol. 106, 2003, p. 169-172.
490. BEAULIEU, P. « Effects of nabilone, a synthetic cannabinoid, on postoperative pain », dans *Can.J.Anaesth.*, vol. 53, 2006, p. 769-775.
491. BEAULIEU, P. « Cannabinoids for postoperative pain », dans *Anesthesiology*, vol. 106, 2007, p. 397-398.

492. VOSCOPOULOS, C., et M. LEMA. « When does acute pain become chronic? », dans *Br.J.Anaesth.*, vol. 105, Suppl. 1, 2010, p. i69-i85.
493. FINE, P. G., A. W. BURTON et S. D. PASSIK. « Transformation of acute cancer pain to chronic cancer pain syndromes », dans *J.Support.Oncol.*, vol. 10, 2012, p. 89-95.
494. BERLACH, D. M., Y. SHIR et M. A. WARE. « Experience with the synthetic cannabinoid nabilone in chronic noncancer pain », dans *Pain Med.*, vol. 7, 2006, p. 25-29.
495. WALKER, J. M., et S. M. HUANG. « Cannabinoid analgesia », dans *Pharmacol.Ther.*, vol. 95, 2002, p. 127-135.
496. RAHN, E. J., et A. G. HOHMANN. « Cannabinoids as pharmacotherapies for neuropathic pain: from the bench to the bedside », dans *Neurotherapeutics*, vol. 6, 2009, p. 713-737.
497. COSTA, B., A. E. TROVATO, F. COMELLI, G. GIAGNONI et autres. « The non-psychoactive cannabis constituent cannabidiol is an orally effective therapeutic agent in rat chronic inflammatory and neuropathic pain », dans *Eur.J.Pharmacol.*, vol. 556, 2007, p. 75-83.
498. TOTH, C. C., N. M. JEDRZEJEWSKI, C. L. ELLIS et W. H. FREY. « Cannabinoid-mediated modulation of neuropathic pain and microglial accumulation in a model of murine type I diabetic peripheral neuropathic pain », dans *Mol.Pain*, vol. 6, 2010, p. 16-
499. ASHTON, J. C., et E. D. MILLIGAN. « Cannabinoids for the treatment of neuropathic pain: clinical evidence », dans *Curr.Opin.Investig.Drugs*, vol. 9, 2008, p. 65-75.
500. GROTENHERMEN, F. « The toxicology of cannabis and cannabis prohibition », dans *Chem.Biodivers.*, vol. 4, 2007, p. 1744-1769.
501. WILSEY, B., T. MARCOTTE, R. DEUTSCH, B. GOUAUX et autres. « Low-Dose Vaporized Cannabis Significantly Improves Neuropathic Pain », dans *J.Pain*, vol. 14, 2012, p. 136-148.
502. NARANG, S., D. GIBSON, A. D. WASAN, E. L. ROSS et autres. « Efficacy of dronabinol as an adjuvant treatment for chronic pain patients on opioid therapy », dans *J.Pain*, vol. 9, 2008, p. 254-264.
503. BERMAN, J. S., C. SYMONDS et R. BIRCH. « Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial », dans *Pain*, vol. 112, 2004, p. 299-306.
504. ROG, D. J., T. J. NURMIKKO, T. FRIEDE et C. A. YOUNG. « Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis », dans *Neurology*, vol. 65, 2005, p. 812-819.
505. MOULIN, D. E., A. J. CLARK, I. GILRON, M. A. WARE et autres. « Pharmacological management of chronic neuropathic pain - consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society », dans *Pain Res.Manag.*, vol. 12, 2007, p. 13-21.
506. FITZCHARLES, M. A., P. A. STE-MARIE, D. L. GOLDENBERG, J. X. PEREIRA, S. ABBEY, M. CHOINIER, G. KO, D. MOULIN, D. PANOPALIS, J. PROULX et Y. SHIR. *Lignes directrices canadiennes 2012 pour le diagnostic et la prise en charge du syndrome de fibromyalgie*, 2012.
507. NOYES, R., Jr., S. F. BRUNK, D. A. BARAM et A. CANTER. « Analgesic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol », dans *J.Clin.Pharmacol.*, vol. 15, 1975, p. 139-143.
508. NOYES, R., Jr., S. F. BRUNK, D. A. AVERY et A. C. CANTER. « The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine », dans *Clin.Pharmacol.Ther.*, vol. 18, 1975, p. 84-89.

509. JOHNSON, J. R., D. LOSSIGNOL, M. BURNELL-NUGENT et M. T. FALLON. « An Open-Label Extension Study to Investigate the Long-Term Safety and Tolerability of THC/CBD Oromucosal Spray and Oromucosal THC Spray in Patients With Terminal Cancer-Related Pain Refractory to Strong Opioid Analgesics », dans *J.Pain Symptom.Manage.*, 2012.
510. BUSHLIN, I., R. ROZENFELD et L. A. DEVI. « Cannabinoid-opioid interactions during neuropathic pain and analgesia », dans *Curr.Opin.Pharmacol.*, vol. 10, 2010, p. 80-86.
511. DESROCHES, J., et P. BEAULIEU. « Opioids and cannabinoids interactions: involvement in pain management », dans *Curr.Drug Targets.*, vol. 11, 2010, p. 462-473.
512. PAROLARO, D., T. RUBINO, D. VIGANO, P. MASSI et autres. « Cellular mechanisms underlying the interaction between cannabinoid and opioid system », dans *Curr.Drug Targets.*, vol. 11, 2010, p. 393-405.
513. RIOS, C., I. GOMES et L. A. DEVI. « mu opioid and CB1 cannabinoid receptor interactions: reciprocal inhibition of receptor signaling and neuritogenesis », dans *Br.J.Pharmacol.*, vol. 148, 2006, p. 387-395.
514. ROZENFELD, R., I. BUSHLIN, I. GOMES, N. TZAVARAS et autres. « Receptor heteromerization expands the repertoire of cannabinoid signaling in rodent neurons », dans *PLoS.One.*, vol. 7, 2012, p. e29239-
515. WELCH, S. P., et D. L. STEVENS. « Antinociceptive activity of intrathecally administered cannabinoids alone, and in combination with morphine, in mice », dans *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, vol. 262, 1992, p. 10-18.
516. PUGH, G., Jr., P. B. SMITH, D. S. DOMBROWSKI et S. P. WELCH. « The role of endogenous opioids in enhancing the antinociception produced by the combination of delta 9-tetrahydrocannabinol and morphine in the spinal cord », dans *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, vol. 279, 1996, p. 608-616.
517. SMITH, F. L., D. CICHEWICZ, Z. L. MARTIN et S. P. WELCH. « The enhancement of morphine antinociception in mice by delta9-tetrahydrocannabinol », dans *Pharmacol.Biochem.Behav.*, vol. 60, 1998, p. 559-566.
518. CICHEWICZ, D. L., et E. A. MCCARTHY. « Antinociceptive synergy between delta(9)-tetrahydrocannabinol and opioids after oral administration », dans *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, vol. 304, 2003, p. 1010-1015.
519. CICHEWICZ, D. L. « Synergistic interactions between cannabinoid and opioid analgesics », dans *Life Sci.*, vol. 74, 2004, p. 1317-1324.
520. SMITH, P. A., D. E. SELLEY, L. J. SIM-SELLEY et S. P. WELCH. « Low dose combination of morphine and delta9-tetrahydrocannabinol circumvents antinociceptive tolerance and apparent desensitization of receptors », dans *Eur.J.Pharmacol.*, vol. 571, 2007, p. 129-137.
521. ROBERTS, J. D., C. GENNINGS et M. SHIH. « Synergistic affective analgesic interaction between delta-9-tetrahydrocannabinol and morphine », dans *Eur.J.Pharmacol.*, vol. 530, 2006, p. 54-58.
522. GRECO, R., V. GASPERI, M. MACCARRONE et C. TASSORELLI. « The endocannabinoid system and migraine », dans *Exp.Neurol.*, vol. 224, 2010, p. 85-91.
523. NAPCHAN, U., D. C. BUSE et E. W. LODER. « The use of marijuana or synthetic cannabinoids for the treatment of headache », dans *Headache*, vol. 51, 2011, p. 502-505.
524. MCGEENEY, B. E. « Hallucinogens and cannabinoids for headache », dans *Headache*, vol. 52, Suppl. 2, 2012, p. 94-97.
525. RUSSO, E. B. « Clinical endocannabinoid deficiency (CECD): can this concept explain therapeutic benefits of cannabis in migraine, fibromyalgia, irritable bowel syndrome and other treatment-resistant conditions? », dans *Neuro.Endocrinol.Lett.*, vol. 25, 2004, p. 31-39.

526. SARCHIELLI, P., L. A. PINI, F. COPPOLA, C. ROSSI et autres. « Endocannabinoids in chronic migraine: CSF findings suggest a system failure », dans *Neuropsychopharmacology*, vol. 32, 2007, p. 1384-1390.
527. VILLALON, C. M., et J. OLESEN. « The role of CGRP in the pathophysiology of migraine and efficacy of CGRP receptor antagonists as acute antimigraine drugs », dans *Pharmacol.Ther.*, vol. 124, 2009, p. 309-323.
528. CUPINI, L. M., C. COSTA, P. SARCHIELLI, M. BARI et autres. « Degradation of endocannabinoids in chronic migraine and medication overuse headache », dans *Neurobiol.Dis.*, vol. 30, 2008, p. 186-189.
529. EVANS, R. W., et N. M. RAMADAN. « Are cannabis-based chemicals helpful in headache? », dans *Headache*, vol. 44, 2004, p. 726-727.
530. ROBBINS, M. S., S. TARSHISH, S. SOLOMON et B. M. GROSBERG. « Cluster attacks responsive to recreational cannabis and dronabinol », dans *Headache*, vol. 49, 2009, p. 914-916.
531. LEROUX, E., I. TAIFAS, D. VALADE, A. DONNET et autres. « Use of cannabis among 139 cluster headache sufferers », dans *Cephalalgia*, vol. 33, 2012, p. 208-213.
532. DUCROS, A., M. BOUKOBZA, R. PORCHER, M. SAROV et autres. « The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients », dans *Brain*, vol. 130, 2007, p. 3091-3101.
533. LEVIN, K. H., M. L. COPERSINO, S. J. HEISHMAN, F. LIU et autres. « Cannabis withdrawal symptoms in non-treatment-seeking adult cannabis smokers », dans *Drug Alcohol Depend.*, vol. 111, 2010, p. 120-127.
534. DUNKLEY, L., et R. TATTERSALL. « Osteoarthritis and the inflammatory arthritides », dans *Surgery*, vol. 30, 2012, p. 67-71.
535. SAGAR, D. R., L. E. STANIASZEK, B. N. OKINE, S. WOODHAMS et autres. « Tonic modulation of spinal hyperexcitability by the endocannabinoid receptor system in a rat model of osteoarthritis pain », dans *Arthritis Rheum.*, vol. 62, 2010, p. 3666-3676.
536. SCHUELERT, N., et J. J. MCDOUGALL. « Cannabinoid-mediated antinociception is enhanced in rat osteoarthritic knees », dans *Arthritis Rheum.*, vol. 58, 2008, p. 145-153.
537. SCHUELERT, N., M. P. JOHNSON, J. L. OSKINS, K. JASSAL et autres. « Local application of the endocannabinoid hydrolysis inhibitor URB597 reduces nociception in spontaneous and chemically induced models of osteoarthritis », dans *Pain*, vol. 152, 2011, p. 975-981.
538. RICHARDS, B. L., S. L. WHITTLE et R. BUCHBINDER. « Neuromodulators for pain management in rheumatoid arthritis », dans *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, vol. 1, 2012, p. CD008921-
539. MCINNES, I. B., et G. SCHETT. « The pathogenesis of rheumatoid arthritis », dans *N.Engl.J.Med.*, vol. 365, 2011, p. 2205-2219.
540. SMITH, H. S., D. BRACKEN et J. M. SMITH. « Pharmacotherapy for fibromyalgia », dans *Front Pharmacol.*, vol. 2, 2011, p. 17-
541. JULIEN, N., P. GOFFAUX, P. ARSENAULT et S. MARCHAND. « Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition », dans *Pain*, vol. 114, 2005, p. 295-302.
542. CLAUW, D. J., L. M. ARNOLD et B. H. MCCARBERG. « The science of fibromyalgia », dans *Mayo Clin.Proc.*, vol. 86, 2011, p. 907-911.

543. NORMAND, E., S. POTVIN, I. GAUMOND, G. CLOUTIER et autres. « Pain inhibition is deficient in chronic widespread pain but normal in major depressive disorder », dans *J.Clin.Psychiatry*, vol. 72, 2011, p. 219-224.
544. BECKER, S., et P. SCHWEINHARDT. « Dysfunctional neurotransmitter systems in fibromyalgia, their role in central stress circuitry and pharmacological actions on these systems », dans *Pain Res.Treat.*, 2012, p. 741746-
545. DE SOUZA, J. B., S. POTVIN, P. GOFFAUX, J. CHAREST et autres. « The deficit of pain inhibition in fibromyalgia is more pronounced in patients with comorbid depressive symptoms », dans *Clin.J.Pain*, vol. 25, 2009, p. 123-127.
546. WOLFE, F., D. J. CLAUW, M. A. FITZCHARLES, D. L. GOLDENBERG et autres. « The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity », dans *Arthritis Care Res.(Hoboken.)*, vol. 62, 2010, p. 600-610.
547. IDRIS, A. I., A. SOPHOCLEOUS, E. LANDAO-BASSONGA, M. CANALS et autres. « Cannabinoid receptor type 1 protects against age-related osteoporosis by regulating osteoblast and adipocyte differentiation in marrow stromal cells », dans *Cell Metab.*, vol. 10, 2009, p. 139-147.
548. BAB, I., R. SMOUM, H. BRADSHAW et R. MECHOULAM. « Skeletal lipidomics: regulation of bone metabolism by fatty acid amide family », dans *Br.J.Pharmacol.*, vol. 163, 2011, p. 1441-1446.
549. IDRIS, A. I., R. J. VAN 'T HOF, I. R. GREIG, S. A. RIDGE et autres. « Regulation of bone mass, bone loss and osteoclast activity by cannabinoid receptors », dans *Nat.Med.*, vol. 11, 2005, p. 774-779.
550. WHYTE, L. S., L. FORD, S. A. RIDGE, G. A. CAMERON et autres. « Cannabinoids and bone: endocannabinoids modulate human osteoclast function in vitro », dans *Br.J.Pharmacol.*, vol. 165, 2012, p. 2584-2597.
551. TAM, J., O. OFEK, E. FRIDE, C. LEDENT et autres. « Involvement of neuronal cannabinoid receptor CB1 in regulation of bone mass and bone remodeling », dans *Mol.Pharmacol.*, vol. 70, 2006, p. 786-792.
552. TAM, J., V. TREMBOVLER, V. DI MARZO, S. PETROSINO et autres. « The cannabinoid CB1 receptor regulates bone formation by modulating adrenergic signaling », dans *FASEB J.*, vol. 22, 2008, p. 285-294.
553. ROSSI, F., D. SINISCALCO, L. LUONGO, L. DE PETROCELLIS et autres. « The endovanilloid/endocannabinoid system in human osteoclasts: possible involvement in bone formation and resorption », dans *Bone*, vol. 44, 2009, p. 476-484.
554. OFEK, O., M. KARSAK, N. LECLERC, M. FOGEL et autres. « Peripheral cannabinoid receptor, CB2, regulates bone mass », dans *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*, vol. 103, 2006, p. 696-701.
555. SOPHOCLEOUS, A., E. LANDAO-BASSONGA, R. J. VAN'T HOF, A. I. IDRIS et autres. « The type 2 cannabinoid receptor regulates bone mass and ovariectomy-induced bone loss by affecting osteoblast differentiation and bone formation », dans *Endocrinology*, vol. 152, 2011, p. 2141-2149.
556. IDRIS, A. I., A. SOPHOCLEOUS, E. LANDAO-BASSONGA, R. J. VAN'T HOF et autres. « Regulation of bone mass, osteoclast function, and ovariectomy-induced bone loss by the type 2 cannabinoid receptor », dans *Endocrinology*, vol. 149, 2008, p. 5619-5626.
557. KARSAK, M., M. COHEN-SOLAL, J. FREUDENBERG, A. OSTERTAG et autres. « Cannabinoid receptor type 2 gene is associated with human osteoporosis », dans *Hum.Mol.Genet.*, vol. 14, 2005, p. 3389-3396.
558. KARSAK, M., I. MALKIN, M. R. TOLIAT, C. KUBISCH et autres. « The cannabinoid receptor type 2 (CNR2) gene is associated with hand bone strength phenotypes in an ethnically homogeneous family sample », dans *Hum.Genet.*, vol. 126, 2009, p. 629-636.

559. HUANG, Q. Y., G. H. LI et A. W. KUNG. « Multiple osteoporosis susceptibility genes on chromosome 1p36 in Chinese », dans *Bone*, vol. 44, 2009, p. 984-988.
560. FERNANDEZ-RUIZ, J. « The endocannabinoid system as a target for the treatment of motor dysfunction », dans *Br.J.Pharmacol.*, vol. 156, 2009, p. 1029-1040.
561. GLASS, M., M. DRAGUNOW et R. L. FAULL. « The pattern of neurodegeneration in Huntington's disease: a comparative study of cannabinoid, dopamine, adenosine and GABA(A) receptor alterations in the human basal ganglia in Huntington's disease », dans *Neuroscience*, vol. 97, 2000, p. 505-519.
562. ROMERO, J., F. BERRENDERO, A. PEREZ-ROSADO, J. MANZANARES et autres. « Unilateral 6-hydroxydopamine lesions of nigrostriatal dopaminergic neurons increased CB1 receptor mRNA levels in the caudate-putamen », dans *Life Sci.*, vol. 66, 2000, p. 485-494.
563. LASTRES-BECKER, I., F. FEZZA, M. CEBEIRA, T. BISOGNO et autres. « Changes in endocannabinoid transmission in the basal ganglia in a rat model of Huntington's disease », dans *Neuroreport.*, vol. 12, 2001, p. 2125-2129.
564. GARCIA-ARENCIBIA, M., C. GARCIA et J. FERNANDEZ-RUIZ. « Cannabinoids and Parkinson's disease », dans *CNS.Neurol.Disord.Drug Targets.*, vol. 8, 2009, p. 432-439.
565. RICHTER, A., et W. LOSCHER. « (+)-WIN 55,212-2, a novel cannabinoid receptor agonist, exerts antidystonic effects in mutant dystonic hamsters », dans *Eur.J.Pharmacol.*, vol. 264, 1994, p. 371-377.
566. RICHTER, A., et W. LOSCHER. « Effects of pharmacological manipulations of cannabinoid receptors on severity of dystonia in a genetic model of paroxysmal dyskinesia », dans *Eur.J.Pharmacol.*, vol. 454, 2002, p. 145-151.
567. MADSEN, M. V., L. P. PEACOCK, T. WERGE, M. B. ANDERSEN et autres. « Effects of cannabinoid CB(1) receptor agonism and antagonism on SKF81297-induced dyskinesia and haloperidol-induced dystonia in *Cebus apella* monkeys », dans *Neuropharmacology*, vol. 60, 2011, p. 418-422.
568. URIBE ROCA, M. C., F. MICHELI et R. VIOTTI. « Cannabis sativa and dystonia secondary to Wilson's disease », dans *Mov Disord.*, vol. 20, 2005, p. 113-115.
569. JABUSCH, H. C., U. SCHNEIDER et E. ALTENMULLER. « Delta9-tetrahydrocannabinol improves motor control in a patient with musician's dystonia », dans *Mov Disord.*, vol. 19, 2004, p. 990-991.
570. CONSROE, P., R. SANDYK et S. R. SNIDER. « Open label evaluation of cannabidiol in dystonic movement disorders », dans *Int.J.Neurosci.*, vol. 30, 1986, p. 277-282.
571. FOX, S. H., M. KELLETT, A. P. MOORE, A. R. CROSSMAN et autres. « Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to assess the potential of cannabinoid receptor stimulation in the treatment of dystonia », dans *Mov Disord.*, vol. 17, 2002, p. 145-149.
572. DENOVA-WRIGHT, E. M., et H. A. ROBERTSON. « Cannabinoid receptor messenger RNA levels decrease in a subset of neurons of the lateral striatum, cortex and hippocampus of transgenic Huntington's disease mice », dans *Neuroscience*, vol. 98, 2000, p. 705-713.
573. LASTRES-BECKER, I., M. GOMEZ, R. DE MIGUEL, J. A. RAMOS et autres. « Loss of cannabinoid CB(1) receptors in the basal ganglia in the late akinetic phase of rats with experimental Huntington's disease », dans *Neurotox.Res.*, vol. 4, 2002, p. 601-608.
574. NAVER, B., C. STUB, M. MOLLER, K. FENGER et autres. « Molecular and behavioral analysis of the R6/1 Huntington's disease transgenic mouse », dans *Neuroscience*, vol. 122, 2003, p. 1049-1057.

575. MCCAWE, E. A., H. HU, G. T. GOMEZ, A. L. HEBB et autres. « Structure, expression and regulation of the cannabinoid receptor gene (CB1) in Huntington's disease transgenic mice », dans *Eur.J.Biochem.*, vol. 271, 2004, p. 4909-4920.
576. CENTONZE, D., S. ROSSI, C. PROSPERETTI, A. TSCHERTER et autres. « Abnormal sensitivity to cannabinoid receptor stimulation might contribute to altered gamma-aminobutyric acid transmission in the striatum of R6/2 Huntington's disease mice », dans *Biol.Psychiatry*, vol. 57, 2005, p. 1583-1589.
577. PAZOS, M. R., O. SAGREDO et J. FERNANDEZ-RUIZ. « The endocannabinoid system in Huntington's disease », dans *Curr.Pharm.Des.*, vol. 14, 2008, p. 2317-2325.
578. DOWIE, M. J., H. B. BRADSHAW, M. L. HOWARD, L. F. NICHOLSON et autres. « Altered CB1 receptor and endocannabinoid levels precede motor symptom onset in a transgenic mouse model of Huntington's disease », dans *Neuroscience*, vol. 163, 2009, p. 456-465.
579. BLAZQUEZ, C., A. CHIARLONE, O. SAGREDO, T. AGUADO et autres. « Loss of striatal type 1 cannabinoid receptors is a key pathogenic factor in Huntington's disease », dans *Brain*, vol. 134, 2011, p. 119-136.
580. CASTEELS, C., C. VANDEPUTTE, J. R. RANGARAJAN, T. DRESSELAERS et autres. « Metabolic and type 1 cannabinoid receptor imaging of a transgenic rat model in the early phase of Huntington disease », dans *Exp.Neurol.*, vol. 229, 2011, p. 440-449.
581. MIEVIS, S., D. BLUM et C. LEDENT. « Worsening of Huntington disease phenotype in CB1 receptor knockout mice », dans *Neurobiol.Dis.*, vol. 42, 2011, p. 524-529.
582. VAN LAERE K., C. CASTEELS, I. DHOLLANDER, K. GOFFIN et autres. « Widespread decrease of type 1 cannabinoid receptor availability in Huntington disease in vivo », dans *J.Nucl.Med.*, vol. 51, 2010, p. 1413-1417.
583. PALAZUELOS, J., T. AGUADO, M. R. PAZOS, B. JULIEN et autres. « Microglial CB2 cannabinoid receptors are neuroprotective in Huntington's disease excitotoxicity », dans *Brain*, vol. 132, 2009, p. 3152-3164.
584. DOWIE, M. J., M. L. HOWARD, L. F. NICHOLSON, R. L. FAULL et autres. « Behavioural and molecular consequences of chronic cannabinoid treatment in Huntington's disease transgenic mice », dans *Neuroscience*, vol. 170, 2010, p. 324-336.
585. CONSROE, P., J. LAGUNA, J. ALLENDER, S. SNIDER et autres. « Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease », dans *Pharmacol.Biochem.Behav.*, vol. 40, 1991, p. 701-708.
586. CURTIS, A., I. MITCHELL, S. PATEL, N. IVES et autres. « A pilot study using nabilone for symptomatic treatment in Huntington's disease », dans *Mov Disord.*, vol. 24, 2009, p. 2254-2259.
587. MULLER-VAHL, K. R., U. SCHNEIDER et H. M. EMRICH. « Nabilone increases choreatic movements in Huntington's disease », dans *Mov. Disord.*, vol. 14, 1999, p. 1038-1040.
588. CURTIS, A., et H. RICKARDS. « Nabilone could treat chorea and irritability in Huntington's disease », dans *J.Neuropsychiatry Clin.Neurosci.*, vol. 18, 2006, p. 553-554.
589. PISANI, V., V. MOSCHELLA, M. BARI, F. FEZZA et autres. « Dynamic changes of anandamide in the cerebrospinal fluid of Parkinson's disease patients », dans *Mov. Disord.*, vol. 25, 2010, p. 920-924.
590. PISANI, A., F. FEZZA, S. GALATI, N. BATTISTA et autres. « High endogenous cannabinoid levels in the cerebrospinal fluid of untreated Parkinson's disease patients », dans *Ann.Neurol.*, vol. 57, 2005, p. 777-779.

591. GARCIA-ARENCIBIA, M., C. GARCIA, A. KURZ, J. A. RODRIGUEZ-NAVARRO et autres. « Cannabinoid CB1 receptors are early downregulated followed by a further upregulation in the basal ganglia of mice with deletion of specific park genes », dans *J.Neural Transm.Suppl.*, 2009, p. 269-275.
592. PAPA, S. M. « The cannabinoid system in Parkinson's disease: multiple targets to motor effects », dans *Exp.Neurol.*, vol. 211, 2008, p. 334-338.
593. GARCIA, C., C. PALOMO, M. GARCIA-ARENCIBIA, J. A. RAMOS et autres. « Symptom-relieving and neuroprotective effects of the phytocannabinoid D(9) -THCV in animal models of Parkinson's disease », dans *Br.J.Pharmacol.*, vol. 163, 2011, p. 1495-1506.
594. FRANKEL, J. P., A. HUGHES, A. J. LEES et G. M. STERN. « Marijuana for parkinsonian tremor », dans *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, vol. 53, 1990, p. 436.-
595. SIERADZAN, K. A., S. H. FOX, M. HILL, J. P. DICK et autres. « Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: a pilot study », dans *Neurology*, vol. 57, 2001, p. 2108-2111.
596. CARROLL, C. B., P. G. BAIN, L. TEARE, X. LIU et autres. « Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease: a randomized double-blind crossover study », dans *Neurology*, vol. 63, 2004, p. 1245-1250.
597. SANDYK, R., et G. AWERBUCH. « Marijuana and Tourette's syndrome », dans *J.Clin.Psychopharmacol.*, vol. 8, 1988, p. 444-445.
598. HEMMING, M., et P. M. YELLOWLEES. « Effective treatment of Tourette's syndrome with marijuana », dans *Journal of Psychopharmacology*, vol. 7, 1993, p. 389-391.
599. MULLER-VAHL, K. R., A. KOBLLENZ, M. JOBGES, H. KOLBE et autres. « Influence of treatment of Tourette syndrome with delta9-tetrahydrocannabinol (delta9-THC) on neuropsychological performance », dans *Pharmacopsychiatry*, vol. 34, 2001, p. 19-24.
600. MULLER-VAHL, K. R., U. SCHNEIDER, H. PREVEDEL, K. THELOE et autres. « Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial », dans *J.Clin.Psychiatry*, vol. 64, 2003, p. 459-465.
601. CURTIS, A., C. E. CLARKE et H. E. RICKARDS. « Cannabinoids for Tourette's Syndrome », dans *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, 2009, p. CD006565.-
602. CHEUNG, W., L. GUO et M. F. CORDEIRO. « Neuroprotection in glaucoma: drug-based approaches », dans *Optom.Vis.Sci.*, vol. 85, 2008, p. 406-416.
603. JARVINEN, T., D. W. PATE et K. LAINE. « Cannabinoids in the treatment of glaucoma », dans *Pharmacol.Ther.*, vol. 95, 2002, p. 203-220.
604. JAMPEL, H. « American glaucoma society position statement: marijuana and the treatment of glaucoma », dans *J.Glaucoma.*, vol. 19, 2010, p. 75-76.
605. CHEN, J., I. MATIAS, T. DINH, T. LU et autres. « Finding of endocannabinoids in human eye tissues: implications for glaucoma », dans *Biochem.Biophys.Res.Commun.*, vol. 330, 2005, p. 1062-1067.
606. PORCELLA, A., P. CASELLAS, G. L. GESSA et L. PANI. « Cannabinoid receptor CB1 mRNA is highly expressed in the rat ciliary body: implications for the antiglaucoma properties of marihuana », dans *Brain Res.Mol.Brain Res.*, vol. 58, 1998, p. 240-245.
607. STRAIKER, A. J., G. MAGUIRE, K. MACKIE et J. LINDSEY. « Localization of cannabinoid CB1 receptors in the human anterior eye and retina », dans *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.*, vol. 40, 1999, p. 2442-2448.

608. PORCELLA, A., C. MAXIA, G. L. GESSA et L. PANI. « The human eye expresses high levels of CB1 cannabinoid receptor mRNA and protein », dans *Eur.J.Neurosci.*, vol. 12, 2000, p. 1123-1127.
609. SONG, Z. H., et C. A. SLOWEY. « Involvement of cannabinoid receptors in the intraocular pressure-lowering effects of WIN55212-2 », dans *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, vol. 292, 2000, p. 136-139.
610. PORCELLA, A., C. MAXIA, G. L. GESSA et L. PANI. « The synthetic cannabinoid WIN55212-2 decreases the intraocular pressure in human glaucoma resistant to conventional therapies », dans *Eur.J.Neurosci.*, vol. 13, 2001, p. 409-412.
611. FLACH, A. J. « Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in the treatment of end-stage open-angle glaucoma », dans *Trans.Am.Ophthalmol.Soc.*, vol. 100, 2002, p. 215-222.
612. YOLES, E., M. BELKIN et M. SCHWARTZ. « HU-211, a nonpsychotropic cannabinoid, produces short- and long-term neuroprotection after optic nerve axotomy », dans *J.Neurotrauma.*, vol. 13, 1996, p. 49-57.
613. SHEN, M., et S. A. THAYER. « Cannabinoid receptor agonists protect cultured rat hippocampal neurons from excitotoxicity », dans *Mol.Pharmacol.*, vol. 54, 1998, p. 459-462.
614. LEVIN, L. A. « Direct and indirect approaches to neuroprotective therapy of glaucomatous optic neuropathy », dans *Surv.Ophthalmol.*, vol. 43, Suppl. 1, 1999, p. S98-101.
615. JIN, K. L., X. O. MAO, P. C. GOLDSMITH et D. A. GREENBERG. « CB1 cannabinoid receptor induction in experimental stroke », dans *Ann.Neurol.*, vol. 48, 2000, p. 257-261.
616. PANIKASHVILI, D., C. SIMEONIDOU, S. BEN-SHABAT, L. HANUS et autres. « An endogenous cannabinoid (2-AG) is neuroprotective after brain injury », dans *Nature*, vol. 413, 2001, p. 527-531.
617. MARSICANO, G., B. MOOSMANN, H. HERMANN, B. LUTZ et autres. « Neuroprotective properties of cannabinoids against oxidative stress: role of the cannabinoid receptor CB1 », dans *J.Neurochem.*, vol. 80, 2002, p. 448-456.
618. MECHOULAM, R., D. PANIKASHVILI et E. SHOHAMI. « Cannabinoids and brain injury: therapeutic implications », dans *Trends Mol.Med.*, vol. 8, 2002, p. 58-61.
619. BRAIDA, D., S. PEGORINI, M. V. ARCIDIACONO, G. G. CONSALEZ et autres. « Post-ischemic treatment with cannabidiol prevents electroencephalographic flattening, hyperlocomotion and neuronal injury in gerbils », dans *Neurosci.Lett.*, vol. 346, 2003, p. 61-64.
620. EL-REMESSY, A. B., M. AL-SHABRAWAY, Y. KHALIFA, N. T. TSAI et autres. « Neuroprotective and blood-retinal barrier-preserving effects of cannabidiol in experimental diabetes », dans *Am.J.Pathol.*, vol. 168, 2006, p. 235-244.
621. GILBERT, G. L., H. J. KIM, J. J. WAATAJA et S. A. THAYER. « Delta9-tetrahydrocannabinol protects hippocampal neurons from excitotoxicity », dans *Brain Res.*, vol. 1128, 2007, p. 61-69.
622. WAN, M. J., S. DANIEL, F. KASSAM, G. MUTTI et autres. « Survey of complementary and alternative medicine use in glaucoma patients », dans *J.Glaucoma.*, vol. 21, 2012, p. 79-82.
623. HEPLER, R. S., et I. R. FRANK. « Marijuana smoking and intraocular pressure », dans *JAMA*, vol. 217, 1971, p. 1392.-
624. MERRITT, J. C., W. J. CRAWFORD, P. C. ALEXANDER, A. L. ANDUZE et autres. « Effect of marijuana on intraocular and blood pressure in glaucoma », dans *Ophthalmology*, vol. 87, 1980, p. 222-228.

625. ZHAN, G. L., C. B. CAMRAS, P. F. PALMBERG et C. B. TORIS. « Effects of marijuana on aqueous humor dynamics in a glaucoma patient », dans *J.Glaucoma*, vol. 14, 2005, p. 175-177.
626. ABOUD, R. T., et H. D. SANDERS. « Effect of oral administration of delta-tetrahydrocannabinol on airway mechanics in normal and asthmatic subjects », dans *Chest*, vol. 70, 1976, p. 480-485.
627. CALIGNANO, A., I. KATONA, F. DESARNAUD, A. GIUFFRIDA et autres. « Bidirectional control of airway responsiveness by endogenous cannabinoids », dans *Nature*, vol. 408, 2000, p. 96-101.
628. JAN, T. R., A. K. FARRAJ, J. R. HARKEMA et N. E. KAMINSKI. « Attenuation of the ovalbumin-induced allergic airway response by cannabinoid treatment in A/J mice », dans *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, vol. 188, 2003, p. 24-35.
629. GIANNINI, L., S. NISTRI, R. MASTROIANNI, L. CINCI et autres. « Activation of cannabinoid receptors prevents antigen-induced asthma-like reaction in guinea pigs », dans *J.Cell Mol.Med.*, vol. 12, 2008, p. 2381-2394.
630. FUKUDA, H., T. ABE et S. YOSHIHARA. « The cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 inhibits antigen-induced plasma extravasation in guinea pig airways », dans *Int.Arch.Allergy Immunol.*, vol. 152, 2010, p. 295-300.
631. VACHON, L., M. X. FITZGERALD, N. H. SOLLIDAY, I. A. GOULD et autres. « Single-dose effects of marihuana smoke. Bronchial dynamics and respiratory-center sensitivity in normal subjects », dans *N.Engl.J.Med.*, vol. 288, 1973, p. 985-989.
632. TASHKIN, D. P., B. J. SHAPIRO et I. M. FRANK. « Acute pulmonary physiologic effects of smoked marijuana and oral 9 -tetrahydrocannabinol in healthy young men », dans *N.Engl.J.Med.*, vol. 289, 1973, p. 336-341.
633. TASHKIN, D. P. « Airway effects of marijuana, cocaine, and other inhaled illicit agents », dans *Curr.Opin.Pulm.Med.*, vol. 7, 2001, p. 43-61.
634. TASHKIN, D. P., B. J. SHAPIRO et I. M. FRANK. « Acute effects of smoked marijuana and oral delta9-tetrahydrocannabinol on specific airway conductance in asthmatic subjects », dans *Am.Rev.Respir.Dis.*, vol. 109, 1974, p. 420-428.
635. TASHKIN, D. P., B. J. SHAPIRO, Y. E. LEE et C. E. HARPER. « Effects of smoked marijuana in experimentally induced asthma », dans *Am.Rev.Respir.Dis.*, vol. 112, 1975, p. 377-386.
636. GONG, H., Jr., D. P. TASHKIN, M. S. SIMMONS, B. CALVARESE et autres. « Acute and subacute bronchial effects of oral cannabinoids », dans *Clin.Pharmacol.Ther.*, vol. 35, 1984, p. 26-32.
637. WILLIAMS, S. J., J. P. HARTLEY et J. D. GRAHAM. « Bronchodilator effect of delta1-tetrahydrocannabinol administered by aerosol of asthmatic patients », dans *Thorax*, vol. 31, 1976, p. 720-723.
638. HARTLEY, J. P., S. G. NOGRADY et A. SEATON. « Bronchodilator effect of delta1-tetrahydrocannabinol », dans *Br.J.Clin.Pharmacol.*, vol. 5, 1978, p. 523-525.
639. TASHKIN, D. P., B. J. SHAPIRO, Y. E. LEE et C. E. HARPER. « Subacute effects of heavy marihuana smoking on pulmonary function in healthy men », dans *N.Engl.J.Med.*, vol. 294, 1976, p. 125-129.
640. DAVIES, B. H., S. RADCLIFFE, A. SEATON et J. D. GRAHAM. « A trial of oral delta-1-(trans)-tetrahydrocannabinol in reversible airways obstruction », dans *Thorax*, vol. 30, 1975, p. 80-85.
641. GONG, H., Jr., D. P. TASHKIN et B. CALVARESE. « Comparison of bronchial effects of nabilone and terbutaline in healthy and asthmatic subjects », dans *J.Clin.Pharmacol.*, vol. 23, 1983, p. 127-133.

642. PACHER, P., S. BATKAI et G. KUNOS. « Cardiovascular pharmacology of cannabinoids », dans *Handb.Exp.Pharmacol.*, 2005, p. 599-625.
643. CRAWFORD, W. J., et J. C. MERRITT. « Effects of tetrahydrocannabinol on arterial and intraocular hypertension », dans *Int.J.Clin.Pharmacol.Biopharm.*, vol. 17, 1979, p. 191-196.
644. DENSON, T. F., et M. EARLEYWINE. « Decreased depression in marijuana users », dans *Addict.Behav.*, vol. 31, 2006, p. 738-742.
645. WITKIN, J. M., E. T. TZAVARA et G. G. NOMIKOS. « A role for cannabinoid CB1 receptors in mood and anxiety disorders », dans *Behav.Pharmacol.*, vol. 16, 2005, p. 315-331.
646. MOREIRA, F. A., et C. T. WOTJAK. « Cannabinoids and anxiety », dans *Curr.Top.Behav.Neurosci.*, vol. 2, 2010, p. 429-450.
647. BAMBICO, F. R., N. KATZ, G. DEBONNEL et G. GOBBI. « Cannabinoids elicit antidepressant-like behavior and activate serotonergic neurons through the medial prefrontal cortex », dans *J.Neurosci.*, vol. 27, 2007, p. 11700-11711.
648. BAMBICO, F. R., et G. GOBBI. « The cannabinoid CB1 receptor and the endocannabinoid anandamide: possible antidepressant targets », dans *Expert.Opin.Ther.Targets*, vol. 12, 2008, p. 1347-1366.
649. HILL, M. N., et B. B. GORZALKA. « Pharmacological enhancement of cannabinoid CB1 receptor activity elicits an antidepressant-like response in the rat forced swim test », dans *Eur.Neuropsychopharmacol.*, vol. 15, 2005, p. 593-599.
650. CHRISTENSEN, R., P. K. KRISTENSEN, E. M. BARTELS, H. BLIDDAL et autres. « Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials », dans *Lancet*, vol. 370, 2007, p. 1706-1713.
651. GORZALKA, B. B., et M. N. HILL. « Putative role of endocannabinoid signaling in the etiology of depression and actions of antidepressants », dans *Prog.Neuropsychopharmacol.Biol.Psychiatry*, vol. 35, 2010, p. 1575-1585.
652. HILL, M. N., G. E. MILLER, E. J. CARRIER, B. B. GORZALKA et autres. « Circulating endocannabinoids and N-acyl ethanolamines are differentially regulated in major depression and following exposure to social stress », dans *Psychoneuroendocrinology*, vol. 34, 2009, p. 1257-1262.
653. WOOLRIDGE, E., S. BARTON, J. SAMUEL, J. OSORIO et autres. « Cannabis use in HIV for pain and other medical symptoms », dans *J.Pain Symptom.Manage.*, vol. 29, 2005, p. 358-367.
654. PAGE, S. A., et M. J. VERHOEF. « Medicinal marijuana use: experiences of people with multiple sclerosis », dans *Can.Fam.Physician*, vol. 52, 2006, p. 64-65.
655. MITCHELL, P. B., et M. J. MORRIS. « Depression and anxiety with rimonabant », dans *Lancet*, vol. 370, 2007, p. 1671-1672.
656. MORGAN, C. J., G. SCHAFER, T. P. FREEMAN et H. V. CURRAN. « Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study: naturalistic study [corrected] », dans *Br.J.Psychiatry*, vol. 197, 2010, p. 285-290.
657. GUIMARAES, F. S., J. C. DE AGUIAR, R. MECHOULAM et A. BREUER. « Anxiolytic effect of cannabidiol derivatives in the elevated plus-maze », dans *Gen.Pharmacol.*, vol. 25, 1994, p. 161-164.
658. CRIPPA, J. A., A. W. ZUARDI, G. E. GARRIDO, L. WICHERT-ANA et autres. « Effects of cannabidiol (CBD) on regional cerebral blood flow », dans *Neuropsychopharmacology*, vol. 29, 2004, p. 417-426.

659. BERGAMASCHI, M. M., R. H. QUEIROZ, M. H. CHAGAS, D. C. DE OLIVEIRA et autres. « Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naive social phobia patients », dans *Neuropsychopharmacology*, vol. 36, 2011, p. 1219-1226.
660. RESSTEL, L. B., R. F. TAVARES, S. F. LISBOA, S. R. JOCA et autres. « 5-HT1A receptors are involved in the cannabidiol-induced attenuation of behavioural and cardiovascular responses to acute restraint stress in rats », dans *Br.J.Pharmacol.*, vol. 156, 2009, p. 181-188.
661. GOMES, F. V., L. B. RESSTEL et F. S. GUIMARAES. « The anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the bed nucleus of the stria terminalis are mediated by 5-HT1A receptors », dans *Psychopharmacology (Berl)*, vol. 213, 2011, p. 465-473.
662. KOETHE, D., D. SCHREIBER, A. GIUFFRIDA, C. MAUSS et autres. « Sleep deprivation increases oleoylethanolamide in human cerebrospinal fluid », dans *J.Neural Transm.*, vol. 116, 2009, p. 301-305.
663. HERRERA-SOLIS, A., K. G. VASQUEZ et O. PROSPERO-GARCIA. « Acute and subchronic administration of anandamide or oleamide increases REM sleep in rats », dans *Pharmacol.Biochem.Behav.*, vol. 95, 2010, p. 106-112.
664. BOLLA, K. I., S. R. LESAGE, C. E. GAMALDO, D. N. NEUBAUER et autres. « Sleep disturbance in heavy marijuana users », dans *Sleep*, vol. 31, 2008, p. 901-908.
665. BOLLA, K. I., S. R. LESAGE, C. E. GAMALDO, D. N. NEUBAUER et autres. « Polysomnogram changes in marijuana users who report sleep disturbances during prior abstinence », dans *Sleep Med.*, vol. 11, 2010, p. 882-889.
666. LUTZ, B. « The endocannabinoid system and extinction learning », dans *Mol.Neurobiol.*, vol. 36, 2007, p. 92-101.
667. PAMPLONA, F. A., R. D. PREDIGER, P. PANDOLFO et R. N. TAKAHASHI. « The cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 facilitates the extinction of contextual fear memory and spatial memory in rats », dans *Psychopharmacology (Berl)*, vol. 188, 2006, p. 641-649.
668. MARSICANO, G., C. T. WOTJAK, S. C. AZAD, T. BISOGNO et autres. « The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories », dans *Nature*, vol. 418, 2002, p. 530-534.
669. VARVEL, S. A., et A. H. LICHTMAN. « Evaluation of CB1 receptor knockout mice in the Morris water maze », dans *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, vol. 301, 2002, p. 915-924.
670. CHHATWAL, J. P., M. DAVIS, K. A. MAGUSCHAK et K. J. RESSLER. « Enhancing cannabinoid neurotransmission augments the extinction of conditioned fear », dans *Neuropsychopharmacology*, vol. 30, 2005, p. 516-524.
671. PAVA, M. J., et J. J. WOODWARD. « A review of the interactions between alcohol and the endocannabinoid system: implications for alcohol dependence and future directions for research », dans *Alcohol*, vol. 46, 2012, p. 185-204.
672. DEIKEL, S. M., et B. CARDER. « Attenuation of precipitated abstinence in methadone-dependent rats by delta9-THC », dans *Psychopharmacol.Comm.*, vol. 2, 1976, p. 61-65.
673. VELA, G., J. A. FUENTES, A. BONNIN, J. FERNANDEZ-RUIZ et autres. « Perinatal exposure to delta 9-tetrahydrocannabinol (delta 9-THC) leads to changes in opioid-related behavioral patterns in rats », dans *Brain Res.*, vol. 680, 1995, p. 142-147.
674. YAMAGUCHI, T., Y. HAGIWARA, H. TANAKA, T. SUGIURA et autres. « Endogenous cannabinoid, 2-arachidonoylglycerol, attenuates naloxone-precipitated withdrawal signs in morphine-dependent mice », dans *Brain Res.*, vol. 909, 2001, p. 121-126.

675. REIMAN, A. « Cannabis as a substitute for alcohol and other drugs », dans *Harm.Reduct.J.*, vol. 6, 2009, p. 35-39.
676. FERNANDEZ-ESPEJO, E., M. P. VIVEROS, L. NUNEZ, B. A. ELLENBROEK et autres. « Role of cannabis and endocannabinoids in the genesis of schizophrenia », dans *Psychopharmacology* (Berl), vol. 206, 2009, p. 531-549.
677. KOETHE, D., A. GIUFFRIDA, D. SCHREIBER, M. HELLMICH et autres. « Anandamide elevation in cerebrospinal fluid in initial prodromal states of psychosis », dans *Br.J.Psychiatry*, vol. 194, 2009, p. 371-372.
678. LEWEKE, F. M., A. GIUFFRIDA, U. WURSTER, H. M. EMRICH et autres. « Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia », dans *Neuroreport*, vol. 10, 1999, p. 1665-1669.
679. DE MARCHI, N., L. DE PETROCELLIS, P. ORLANDO, F. DANIELE et autres. « Endocannabinoid signalling in the blood of patients with schizophrenia », dans *Lipids Health Dis.*, vol. 2, 2003, p. 5.-
680. RODRIGUEZ DE FONSECA, F., M. A. GORRITI, A. BILBAO, L. ESCUREDO et autres. « Role of the endogenous cannabinoid system as a modulator of dopamine transmission: implications for Parkinson's disease and schizophrenia », dans *Neurotox.Res.*, vol. 3, 2001, p. 23-35.
681. MCCREADIE, R. G. « Use of drugs, alcohol and tobacco by people with schizophrenia: case-control study », dans *Br.J.Psychiatry*, vol. 181, 2002, p. 321-325.
682. GREGG, L., C. BARROWCLOUGH et G. HADDOCK. « Reasons for increased substance use in psychosis », dans *Clin.Psychol.Rev.*, vol. 27, 2007, p. 494-510.
683. KHANTZIAN, E. J. « The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence », dans *Am.J.Psychiatry*, vol. 142, 1985, p. 1259-1264.
684. LEMBKE, A. « Time to abandon the self-medication hypothesis in patients with psychiatric disorders », dans *Am.J Drug Alcohol Abuse*, vol. 38, 2012, p. 524-529.
685. CHAMBERS, R. A., J. H. KRYSTAL et D. W. SELF. « A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia », dans *Biol.Psychiatry*, vol. 50, 2001, p. 71-83.
686. CASPI, A., T. E. MOFFITT, M. CANNON, J. MCCLAY et autres. « Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction », dans *Biol.Psychiatry*, vol. 57, 2005, p. 1117-1127.
687. HENQUET, C., A. ROSA, L. KRABBENDAM, S. PAPIOL et autres. « An experimental study of catechol-o-methyltransferase Val158Met moderation of delta-9-tetrahydrocannabinol-induced effects on psychosis and cognition », dans *Neuropsychopharmacology*, vol. 31, 2006, p. 2748-2757.
688. HENQUET, C., A. ROSA, P. DELESPAUL, S. PAPIOL et autres. « COMT ValMet moderation of cannabis-induced psychosis: a momentary assessment study of 'switching on' hallucinations in the flow of daily life », dans *Acta Psychiatr.Scand.*, vol. 119, 2009, p. 156-160.
689. PELAYO-TERAN, J. M., R. PEREZ-IGLESIAS, I. MATA, E. CARRASCO-MARIN et autres. « Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met variations and cannabis use in first-episode non-affective psychosis: clinical-onset implications », dans *Psychiatry Res.*, vol. 179, 2010, p. 291-296.
690. ESTRADA, G., M. FATJO-VILAS, M. J. MUNOZ, G. PULIDO et autres. « Cannabis use and age at onset of psychosis: further evidence of interaction with COMT Val158Met polymorphism », dans *Acta Psychiatr.Scand.*, vol. 123, 2011, p. 485-492.

691. VAN WINKEL, R., N. J. VAN BEVEREN et C. SIMONS. « AKT1 moderation of cannabis-induced cognitive alterations in psychotic disorder », dans *Neuropsychopharmacology*, vol. 36, 2011, p. 2529-2537.
692. VAN WINKEL, R. « Family-based analysis of genetic variation underlying psychosis-inducing effects of cannabis: sibling analysis and proband follow-up », dans *Arch.Gen.Psychiatry*, vol. 68, 2011, p. 148-157.
693. DI FORTI, M., C. IYEGBE, H. SALLIS, A. KOLLIAKOU et autres. « Confirmation that the AKT1 (rs2494732) Genotype Influences the Risk of Psychosis in Cannabis Users », dans *Biol.Psychiatry*, vol. 72, 2012, p. 811-816.
694. LEWEKE, F. M., U. SCHNEIDER, M. RADWAN, E. SCHMIDT et autres. « Different effects of nabilone and cannabidiol on binocular depth inversion in Man », dans *Pharmacol.Biochem.Behav.*, vol. 66, 2000, p. 175-181.
695. MUSTY, R. « Cannabinoids and anxiety », dans R. Mechoulam, *Cannabinoids as Therapeutics*, Basel, Birkhäuser, 2005.
696. ZUARDI, A. W., J. A. RODRIGUES et J. M. CUNHA. « Effects of cannabidiol in animal models predictive of antipsychotic activity », dans *Psychopharmacology (Berl)*, vol. 104, 1991, p. 260-264.
697. MOREIRA, F. A., et F. S. GUIMARAES. « Cannabidiol inhibits the hyperlocomotion induced by psychotomimetic drugs in mice », dans *Eur.J.Pharmacol.*, vol. 512, 2005, p. 199-205.
698. LEWEKE, F. M., D. PIOMELLI, F. PAHLISCH, D. MUHL et autres. « Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia », dans *Transl.Psychiatry*, vol. 2, 2012, p. e94-
699. ZUARDI, A. W. « Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action », dans *Rev.Bras.Psiquiatr.*, vol. 30, 2008, p. 271-280.
700. BENITO, C., E. NUNEZ, M. R. PAZOS, R. M. TOLON et autres. « The endocannabinoid system and Alzheimer's disease », dans *Mol.Neurobiol.*, vol. 36, 2007, p. 75-81.
701. KOPPEL, J., et P. DAVIES. « Targeting the endocannabinoid system in Alzheimer's disease », dans *J.Alzheimers.Dis.*, vol. 15, 2008, p. 495-504.
702. VAN DER STELT, M., C. MAZZOLA, G. ESPOSITO, I. MATIAS et autres. « Endocannabinoids and beta-amyloid-induced neurotoxicity in vivo: effect of pharmacological elevation of endocannabinoid levels », dans *Cell Mol.Life Sci.*, vol. 63, 2006, p. 1410-1424.
703. JUNG, K. M., G. ASTARITA, S. YASAR, V. VASILEVKO et autres. « An amyloid beta(42)-dependent deficit in anandamide mobilization is associated with cognitive dysfunction in Alzheimer's disease », dans *Neurobiol.Aging*, vol. 33, 2011, p. 1522-1532.
704. NOONAN, J., R. TANVEER, A. KLOMPAS, A. GOWRAN et autres. « Endocannabinoids prevent beta-amyloid-mediated lysosomal destabilization in cultured neurons », dans *J.Biol.Chem.*, vol. 285, 2010, p. 38543-38554.
705. EUBANKS, L. M., C. J. ROGERS, A. E. BEUSCHER, G. F. KOOB et autres. « A molecular link between the active component of marijuana and Alzheimer's disease pathology », dans *Mol.Pharm.*, vol. 3, 2006, p. 773-777.
706. IUUVONE, T., G. ESPOSITO, R. ESPOSITO, R. SANTAMARIA et autres. « Neuroprotective effect of cannabidiol, a non-psychoactive component from Cannabis sativa, on beta-amyloid-induced toxicity in PC12 cells », dans *J.Neurochem.*, vol. 89, 2004, p. 134-141.

707. ESPOSITO, G., D. DE FILIPPIS, R. CARNUCCIO, A. A. IZZO et autres. « The marijuana component cannabidiol inhibits beta-amyloid-induced tau protein hyperphosphorylation through Wnt/beta-catenin pathway rescue in PC12 cells », dans *J.Mol.Med.(Berl)*, vol. 84, 2006, p. 253-258.
708. BOOZ, G. W. « Cannabidiol as an emergent therapeutic strategy for lessening the impact of inflammation on oxidative stress », dans *Free Radic.Biol.Med.*, vol. 51, 2011, p. 1054-1061.
709. ESPOSITO, G., C. SCUDERI, C. SAVANI, L. STEARDO, Jr. et autres. « Cannabidiol in vivo blunts beta-amyloid induced neuroinflammation by suppressing IL-1beta and iNOS expression », dans *Br.J.Pharmacol.*, vol. 151, 2007, p. 1272-1279.
710. ESPOSITO, G., IUOVONE, T., SAVANI, C., SCUDERI et autres. « Opposing control of cannabinoid receptor stimulation on amyloid-beta-induced reactive gliosis: in vitro and in vivo evidence », dans *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, vol. 322, 2007, p. 1144-1152.
711. WALTHER, S., R. MAHLBERG, U. EICHMANN et D. KUNZ. « Delta-9-tetrahydrocannabinol for nighttime agitation in severe dementia », dans *Psychopharmacology (Berl)*, vol. 185, 2006, p. 524-528.
712. PASSMORE, M. J. « The cannabinoid receptor agonist nabilone for the treatment of dementia-related agitation », dans *Int.J.Geriatr.Psychiatry*, vol. 23, 2008, p. 116-117.
713. KRISHNAN, S., R. CAIRNS et R. HOWARD. « Cannabinoids for the treatment of dementia », dans *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, 2009, p. CD007204.-
714. KLEIN, T. W. « Cannabinoid-based drugs as anti-inflammatory therapeutics », dans *Nat.Rev.Immunol.*, vol. 5, 2005, p. 400-411.
715. NAGARKATTI, P., R. PANDEY, S. A. RIEDER, V. L. HEGDE et autres. « Cannabinoids as novel anti-inflammatory drugs », dans *Future.Med.Chem.*, vol. 1, 2009, p. 1333-1349.
716. STANDER, S., M. SCHMELZ, D. METZE, T. LUGER et autres. « Distribution of cannabinoid receptor 1 (CB1) and 2 (CB2) on sensory nerve fibers and adnexal structures in human skin », dans *J.Dermatol.Sci.*, vol. 38, 2005, p. 177-188.
717. TOTH, B. I., N. DOBROSI, A. DAJNOKI, G. CZIFRA et autres. « Endocannabinoids modulate human epidermal keratinocyte proliferation and survival via the sequential engagement of cannabinoid receptor-1 and transient receptor potential vanilloid-1 », dans *J.Invest Dermatol.*, vol. 131, 2011, p. 1095-1104.
718. MACCARRONE, M., M. DI RIENZO, N. BATTISTA, V. GASPERI et autres. « The endocannabinoid system in human keratinocytes. Evidence that anandamide inhibits epidermal differentiation through CB1 receptor-dependent inhibition of protein kinase C, activation protein-1, and transglutaminase », dans *J.Biol.Chem.*, vol. 278, 2003, p. 33896-33903.
719. WILKINSON, J. D., et E. M. WILLIAMSON. « Cannabinoids inhibit human keratinocyte proliferation through a non-CB1/CB2 mechanism and have a potential therapeutic value in the treatment of psoriasis », dans *J.Dermatol.Sci.*, vol. 45, 2007, p. 87-92.
720. DVORAK, M., A. WATKINSON, F. MCGLONE et R. RUKWIED. « Histamine induced responses are attenuated by a cannabinoid receptor agonist in human skin », dans *Inflamm.Res.*, vol. 52, 2003, p. 238-245.
721. RUKWIED, R., A. WATKINSON, F. MCGLONE et M. DVORAK. « Cannabinoid agonists attenuate capsaicin-induced responses in human skin », dans *Pain*, vol. 102, 2003, p. 283-288.
722. WATSON, E. S., J. C. MURPHY et C. E. TURNER. « Allergenic properties of naturally occurring cannabinoids », dans *J.Pharm.Sci.*, vol. 72, 1983, p. 954-955.

723. WILLIAMS, C., J. THOMPSTONE et M. WILKINSON. « Work-related contact urticaria to Cannabis sativa », dans *Contact Dermatitis*, vol. 58, 2008, p. 62-63.
724. MIKURIYA, T. H. « Marijuana in medicine: past, present and future », dans *Calif.Med.* 110, 1969, p. 34-40.
725. KALANT, H. « Medicinal use of cannabis: history and current status », dans *Pain Res.Manag.*, vol. 6, 2001, p. 80-91.
726. ZUARDI, A. W. « History of cannabis as a medicine: a review », dans *Rev.Bras.Psiquiatr.*, vol. 28, 2006, p. 153-157.
727. DUNCAN, M., A. D. THOMAS, N. L. CLUNY, A. PATEL et autres. « Distribution and function of monoacylglycerol lipase in the gastrointestinal tract », dans *Am.J.Physiol Gastrointest.Liver Physiol.*, vol. 295, 2008, p. G1255-G1265.
728. KENNEDY, P. J., G. CLARKE, E. M. QUIGLEY, J. A. GROEGER et autres. « Gut memories: towards a cognitive neurobiology of irritable bowel syndrome », dans *Neurosci.Biobehav.Rev.*, vol. 36, 2012, p. 310-340.
729. STORR, M. A., B. YUCE, C. N. ANDREWS et K. A. SHARKEY. « The role of the endocannabinoid system in the pathophysiology and treatment of irritable bowel syndrome », dans *Neurogastroenterol.Motil.*, vol. 20, 2008, p. 857-868.
730. YAO, X., Y. S. YANG, L. H. CUI, K. B. ZHAO et autres. « Subtypes of irritable bowel syndrome on Rome III criteria: a multicenter study », dans *J.Gastroenterol.Hepatol.*, vol. 27, 2012, p. 760-765.
731. CAMILLERI, M., P. CARLSON, S. MCKINZIE, A. GRUDELL et autres. « Genetic variation in endocannabinoid metabolism, gastrointestinal motility, and sensation », dans *Am.J.Physiol Gastrointest.Liver Physiol.*, vol. 294, 2008, p. G13-G19.
732. PARK, J. M., M. G. CHOI, Y. K. CHO, I. S. LEE et autres. « Cannabinoid receptor 1 gene polymorphism and irritable bowel syndrome in the Korean population: a hypothesis-generating study », dans *J.Clin.Gastroenterol.* 45, 2011, p. 45-49.
733. CAMILLERI, M., et D. A. KATZKA. « Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. Genetic epidemiology and pharmacogenetics in irritable bowel syndrome », dans *Am.J.Physiol Gastrointest.Liver Physiol.*, vol. 302, 2012, p. G1075-G1084.
734. SANSON, M., L. BUENO et J. FIORAMONTI. « Involvement of cannabinoid receptors in inflammatory hypersensitivity to colonic distension in rats », dans *Neurogastroenterol.Motil.*, vol. 18, 2006, p. 949-956.
735. BRUSBERG, M., S. ARVIDSSON, D. KANG, H. LARSSON et autres. « CB1 receptors mediate the analgesic effects of cannabinoids on colorectal distension-induced visceral pain in rodents », dans *J.Neurosci.*, vol. 29, 2009, p. 1554-1564.
736. KIMBALL, E. S., N. H. WALLACE, C. R. SCHNEIDER, M. R. D'ANDREA et autres. « Small intestinal cannabinoid receptor changes following a single colonic insult with oil of mustard in mice », dans *Front Pharmacol.*, vol. 1, 2010, p. 132-
737. ESFANDYARI, T., M. CAMILLERI, I. FERBER, D. BURTON et autres. « Effect of a cannabinoid agonist on gastrointestinal transit and postprandial satiation in healthy human subjects: a randomized, placebo-controlled study », dans *Neurogastroenterol.Motil.*, vol. 18, 2006, p. 831-838.
738. ESFANDYARI, T., M. CAMILLERI, I. BUSCIGLIO, D. BURTON et autres. « Effects of a cannabinoid receptor agonist on colonic motor and sensory functions in humans: a randomized, placebo-controlled study », dans *Am.J.Physiol Gastrointest.Liver Physiol.*, vol. 293, 2007, p. G137-G145.

739. RAO, S. S., et S. SINGH. « Clinical utility of colonic and anorectal manometry in chronic constipation », dans *J.Clin.Gastroenterol.*, vol. 44, 2010, p. 597-609.
740. COULIE, B., M. CAMILLERI, A. E. BHARUCHA, W. J. SANDBORN et autres. « Colonic motility in chronic ulcerative proctosigmoiditis and the effects of nicotine on colonic motility in patients and healthy subjects », dans *Aliment.Pharmacol.Ther.*, vol. 15, 2001, p. 653-663.
741. LEMBO, T., R. A. WRIGHT, B. BAGBY, C. DECKER et autres. « Alosetron controls bowel urgency and provides global symptom improvement in women with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome », dans *Am.J.Gastroenterol.*, vol. 96, 2001, p. 2662-2670.
742. WONG, B. S., M. CAMILLERI, I. BUSCIGLIO, P. CARLSON et autres. « Pharmacogenetic trial of a cannabinoid agonist shows reduced fasting colonic motility in patients with nonconstipated irritable bowel syndrome », dans *Gastroenterology*, vol. 141, 2011, p. 1638-1647.
743. WONG, B. S., M. CAMILLERI, D. ECKERT, P. CARLSON et autres. « Randomized pharmacodynamic and pharmacogenetic trial of dronabinol effects on colon transit in irritable bowel syndrome-diarrhea », dans *Neurogastroenterol.Motil.*, vol. 24, 2012, p. 358-e169.
744. DI SABATINO, A., N. BATTISTA, P. BIANCHERI, C. RAPINO et autres. « The endogenous cannabinoid system in the gut of patients with inflammatory bowel disease », dans *Mucosal.Immunol.*, vol. 4, 2011, p. 574-583.
745. MOWAT, C., A. COLE, A. WINDSOR, T. AHMAD et autres. « Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults », dans *Gut*, vol. 60, 2011, p. 571-607.
746. LIGRESTI, A., T. BISOGNO, I. MATIAS, L. DE PETROCELLIS et autres. « Possible endocannabinoid control of colorectal cancer growth », dans *Gastroenterology*, vol. 125, 2003, p. 677-687.
747. GUAGNINI, F., M. VALENTI, S. MUKENGE, I. MATIAS et autres. « Neural contractions in colonic strips from patients with diverticular disease: role of endocannabinoids and substance P », dans *Gut*, vol. 55, 2006, p. 946-953.
748. D'ARGENIO, G., S. PETROSINO, C. GIANFRANI, M. VALENTI et autres. « Overactivity of the intestinal endocannabinoid system in celiac disease and in methotrexate-treated rats », dans *J.Mol.Med.*, vol. 85, 2007, p. 523-530.
749. MASSA, F., G. MARSICANO, H. HERMANN, A. CANNICH et autres. « The endogenous cannabinoid system protects against colonic inflammation », dans *J.Clin.Invest.*, vol. 113, 2004, p. 1202-1209.
750. D'ARGENIO, G., M. VALENTI, G. SCAGLIONE, V. COSENZA et autres. « Up-regulation of anandamide levels as an endogenous mechanism and a pharmacological strategy to limit colon inflammation », dans *FASEB J.*, vol. 20, 2006, p. 568-570.
751. KIMBALL, E. S., C. R. SCHNEIDER, N. H. WALLACE et P. J. HORNBY. « Agonists of cannabinoid receptor 1 and 2 inhibit experimental colitis induced by oil of mustard and by dextran sulfate sodium », dans *Am.J.Physiol Gastrointest.Liver Physiol.*, vol. 291, 2006, p. G364-G371.
752. STORR, M., D. EMMERDINGER, J. DIEGELMANN, B. YUCE et autres. « The role of fatty acid hydrolase gene variants in inflammatory bowel disease », dans *Aliment.Pharmacol.Ther.*, vol. 29, 2009, p. 542-551.
753. ENGEL, M. A., C. A. KELLERMANN, G. BURNAT, E. G. HAHN et autres. « Mice lacking cannabinoid CB1-, CB2-receptors or both receptors show increased susceptibility to trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS)-induced colitis », dans *J.Physiol Pharmacol.*, vol. 61, 2010, p. 89-97.

754. JAMONTT, J. M., A. MOLLEMAN, R. G. PERTWEE et M. E. PARSONS. « The effects of Delta-tetrahydrocannabinol and cannabidiol alone and in combination on damage, inflammation and in vitro motility disturbances in rat colitis », dans *Br.J.Pharmacol.*, vol. 160, 2010, p. 712-723.
755. DI PAOLA, R., E. MAZZON, N. S. PATEL, T. GENOVESE et autres. « Beneficial effects of GW274150 treatment on the development of experimental colitis induced by dinitrobenzene sulfonic acid », dans *Eur.J.Pharmacol.*, vol. 507, 2005, p. 281-289.
756. STORR, M. A., C. M. KEENAN, H. ZHANG, K. D. PATEL et autres. « Activation of the cannabinoid 2 receptor (CB2) protects against experimental colitis », dans *Inflamm.Bowel.Dis.*, vol. 15, 2009, p. 1678-1685.
757. BORRELLI, F., G. AVIELLO, B. ROMANO, P. ORLANDO et autres. « Cannabidiol, a safe and non-psychotropic ingredient of the marijuana plant *Cannabis sativa*, is protective in a murine model of colitis », dans *J.Mol.Med.(Berl)*, vol. 87, 2009, p. 1111-1121.
758. SCHICHO, R., et M. STORR. « Topical and systemic cannabidiol improves trinitrobenzene sulfonic acid colitis in mice », dans *Pharmacology*, vol. 89, 2012, p. 149-155.
759. ALHOUAYEK, M., D. M. LAMBERT, N. M. DELZENNE, P. D. CANI et autres. « Increasing endogenous 2-arachidonoylglycerol levels counteracts colitis and related systemic inflammation », dans *FASEB J.*, vol. 25, 2011, p. 2711-2721.
760. SINGH, U. P., N. P. SINGH, B. SINGH, R. L. PRICE et autres. « Cannabinoid receptor-2 (CB2) agonist ameliorates colitis in IL-10(-/-) mice by attenuating the activation of T cells and promoting their apoptosis », dans *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, vol. 258, 2012, p. 256-267.
761. IZZO, A. A., R. CAPASSO, G. AVIELLO, F. BORRELLI et autres. « Inhibitory effect of cannabichromene, a major non-psychotropic cannabinoid extracted from *Cannabis sativa*, on inflammation-induced hypermotility in mice », dans *Br.J.Pharmacol.*, vol. 166, 2012, p. 1444-1460.
762. KLOOKER, T. K., K. E. LELIEFELD, R. M. VAN DEN WIJNGAARD et G. E. BOECKXSTAENS. « The cannabinoid receptor agonist delta-9-tetrahydrocannabinol does not affect visceral sensitivity to rectal distension in healthy volunteers and IBS patients », dans *Neurogastroenterol.Motil.*, vol. 23, 2011, p. 30-5, e2.
763. TAM, J., J. LIU, B. MUKHOPADHYAY, R. CINAR et autres. « Endocannabinoids in liver disease », dans *Hepatology*, vol. 53, 2011, p. 346-355.
764. TEIXEIRA-CLERC, F., M. P. BELOT, S. MANIN, V. DEVEAUX et autres. « Beneficial paracrine effects of cannabinoid receptor 2 on liver injury and regeneration », dans *Hepatology*, vol. 52, 2010, p. 1046-1059.
765. GIANNONE, F. A., M. BALDASSARRE, M. DOMENICALI, G. ZACCHERINI et autres. « Reversal of liver fibrosis by the antagonism of endocannabinoid CB1 receptor in a rat model of CCI(4)-induced advanced cirrhosis », dans *Lab Invest.*, vol. 92, 2012, p. 384-395.
766. LIM, M. P., L. A. DEVI et R. ROZENFELD. « Cannabidiol causes activated hepatic stellate cell death through a mechanism of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis », dans *Cell Death.Dis.*, vol. 2, 2011, p. e170-
767. MUKHOPADHYAY, P., M. RAJESH, B. HORVATH, S. BATKAI et autres. « Cannabidiol protects against hepatic ischemia/reperfusion injury by attenuating inflammatory signaling and response, oxidative/nitrative stress, and cell death », dans *Free Radic.Biol.Med.*, vol. 50, 2011, p. 1368-1381.
768. FOUAD, A. A., et I. JRESAT. « Therapeutic potential of cannabidiol against ischemia/reperfusion liver injury in rats », dans *Eur.J.Pharmacol.*, vol. 670, 2011, p. 216-223.

769. AVRAHAM, Y., N. GRIGORIADIS, T. POUTAHIDIS, L. VOROBIEV et autres. « Cannabidiol improves brain and liver function in a fulminant hepatic failure-induced model of hepatic encephalopathy in mice », dans *Br.J.Pharmacol.*, vol. 162, 2011, p. 1650-1658.
770. BATKAI, S., P. MUKHOPADHYAY, B. HORVATH, M. RAJESH et autres. « Delta8-Tetrahydrocannabivarin prevents hepatic ischaemia/reperfusion injury by decreasing oxidative stress and inflammatory responses through cannabinoid CB2 receptors », dans *Br.J.Pharmacol.*, vol. 165, 2012, p. 2450-2461.
771. SILVESTRI, C., A. LIGRESTI et V. DI MARZO. « Peripheral effects of the endocannabinoid system in energy homeostasis: adipose tissue, liver and skeletal muscle », dans *Rev.Endocr.Metab Disord.*, vol. 12, 2011, p. 153-162.
772. O'HARE, J. D., E. ZIELINSKI, B. CHENG, T. SCHERER et autres. « Central endocannabinoid signaling regulates hepatic glucose production and systemic lipolysis », dans *Diabetes*, vol. 60, 2011, p. 1055-1062.
773. ENGELI, S. « Central and peripheral cannabinoid receptors as therapeutic targets in the control of food intake and body weight », dans *Handb.Exp.Pharmacol.*, 2012, p. 357-381.
774. LI, C., P. M. JONES et S. J. PERSAUD. « Role of the endocannabinoid system in food intake, energy homeostasis and regulation of the endocrine pancreas », dans *Pharmacol.Ther.*, vol. 129, 2011, p. 307-320.
775. OSEI-HYIAMAN, D., M. DEPETRILLO, P. PACHER, J. LIU et autres. « Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity », dans *J.Clin.Invest.*, vol. 115, 2005, p. 1298-1305.
776. PAGANO, C., C. PILON, A. CALCAGNO, R. URBANET et autres. « The endogenous cannabinoid system stimulates glucose uptake in human fat cells via phosphatidylinositol 3-kinase and calcium-dependent mechanisms », dans *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, vol. 92, 2007, p. 4810-4819.
777. CARDINAL, P., L. BELLOCCHIO, S. CLARK, A. CANNICH et autres. « Hypothalamic CB1 cannabinoid receptors regulate energy balance in mice », dans *Endocrinology*, vol. 153, 2012, p. 4136-4143.
778. COTA, D., G. MARSICANO, M. TSCHOP, Y. GRUBLER et autres. « The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis », dans *J.Clin.Invest.*, vol. 112, 2003, p. 423-431.
779. QUARTA, C., L. BELLOCCHIO, G. MANCINI, R. MAZZA et autres. « CB(1) signaling in forebrain and sympathetic neurons is a key determinant of endocannabinoid actions on energy balance », dans *Cell Metab.*, vol. 11, 2010, p. 273-285.
780. OSEI-HYIAMAN, D., J. LIU, L. ZHOU, G. GODLEWSKI et autres. « Hepatic CB1 receptor is required for development of diet-induced steatosis, dyslipidemia, and insulin and leptin resistance in mice », dans *J.Clin.Invest.*, vol. 118, 2008, p. 3160-3169.
781. LIU, J., L. ZHOU, K. XIONG, G. GODLEWSKI et autres. « Hepatic cannabinoid receptor-1 mediates diet-induced insulin resistance via inhibition of insulin signaling and clearance in mice », dans *Gastroenterology*, vol. 142, 2012, p. 1218-1228.
782. RAVINET, TRILLOU C., M. ARNONE, C. DELGORGE, N. GONALONS et autres. « Anti-obesity effect of SR141716, a CB1 receptor antagonist, in diet-induced obese mice », dans *Am.J.Physiol.Regul.Integr.Comp Physiol.*, vol. 284, 2003, p. R345-R353.
783. POIRIER, B., J. P. BIDOUARD, C. CADROUVELE, X. MARNIQUET et autres. « The anti-obesity effect of rimonabant is associated with an improved serum lipid profile », dans *Diabetes Obes.Metab.*, vol. 7, 2005, p. 65-72.

784. JBILO, O., C. RAVINET-TRILLOU, M. ARNONE, I. BUISSON et autres. « The CB1 receptor antagonist rimonabant reverses the diet-induced obesity phenotype through the regulation of lipolysis and energy balance », dans *FASEB J.*, vol. 19, 2005, p. 1567-1569.
785. WATANABE, T., N. KUBOTA, M. OHSUGI, T. KUBOTA et autres. « Rimonabant ameliorates insulin resistance via both adiponectin-dependent and adiponectin-independent pathways », dans *J.Biol.Chem.*, vol. 284, 2009, p. 1803-1812.
786. JOURDAN, T., L. DJAOUTI, L. DEMIZIEUX, J. GRETI et autres. « CB1 antagonism exerts specific molecular effects on visceral and subcutaneous fat and reverses liver steatosis in diet-induced obese mice », dans *Diabetes*, vol. 59, 2010, p. 926-934.
787. CRESPILO, A., J. SUAREZ, F. J. BERMUDEZ-SILVA, P. RIVERA et autres. « Expression of the cannabinoid system in muscle: effects of a high-fat diet and CB1 receptor blockade », dans *Biochem.J.*, vol. 433, 2011, p. 175-185.
788. BELL-ANDERSON, K. S., L. AOUAD, H. WILLIAMS, F. R. SANZ et autres. « Coordinated improvement in glucose tolerance, liver steatosis and obesity-associated inflammation by cannabinoid 1 receptor antagonism in fat Aussie mice », dans *Int.J.Obes.(Lond)*, vol. 35, 2011, p. 1539-1548.
789. VAN GAAL, L. F., A. M. RISSANEN, A. J. SCHEEN, O. ZIEGLER et autres. « Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study », dans *Lancet*, vol. 365, 2005, p. 1389-1397.
790. DESPRES, J. P., A. GOLAY et L. SJOSTROM. « Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia », dans *N.Engl.J.Med.*, vol. 353, 2005, p. 2121-2134.
791. PI-SUNYER, F. X., L. J. ARONNE, H. M. HESHMATI, J. DEVIN et autres. « Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial », dans *JAMA.*, vol. 295, 2006, p. 761-775.
792. SCHEEN, A. J., N. FINER, P. HOLLANDER, M. D. JENSEN et autres. « Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study », dans *Lancet*, vol. 368, 2006, p. 1660-1672.
793. VAN GAAL, L. F., A. J. SCHEEN, A. M. RISSANEN, S. ROSSNER et autres. « Long-term effect of CB1 blockade with rimonabant on cardiometabolic risk factors: two year results from the RIO-Europe Study », dans *Eur.Heart J.*, vol. 29, 2008, p. 1761-1771.
794. VAN GAAL, L., X. PI-SUNYER, J. P. DESPRES, C. MCCARTHY et autres. « Efficacy and safety of rimonabant for improvement of multiple cardiometabolic risk factors in overweight/obese patients: pooled 1-year data from the Rimonabant in Obesity (RIO) program », dans *Diabetes Care*, vol. 31, Suppl. 2, 2008, p. S229-S240.
795. DESPRES, J. P., R. ROSS, G. BOKA, N. ALMERAS et autres. « Effect of rimonabant on the high-triglyceride/low-HDL-cholesterol dyslipidemia, intraabdominal adiposity, and liver fat: the ADAGIO-Lipids trial », dans *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.*, vol. 29, 2009, p. 416-423.
796. HAYATBAKSH, M. R., M. J. O'CALLAGHAN, A. A. MAMUN, G. M. WILLIAMS et autres. « Cannabis use and obesity and young adults », dans *Am.J.Drug Alcohol Abuse*, vol. 36, 2010, p. 350-356.
797. LE STRAT, Y., et B. LE FOLL. « Obesity and cannabis use: results from 2 representative national surveys », dans *Am.J.Epidemiol.*, vol. 174, 2011, p. 929-933.

798. DEVEAUX, V., T. CADOU DAL, Y. ICHIGOTANI, F. TEIXEIRA-CLERC et autres. « Cannabinoid CB2 receptor potentiates obesity-associated inflammation, insulin resistance and hepatic steatosis », dans *PLoS.One*, vol. 4, 2009, p. e5844-
799. AGUDO, J., M. MARTIN, C. ROCA, M. MOLAS et autres. « Deficiency of CB2 cannabinoid receptor in mice improves insulin sensitivity but increases food intake and obesity with age », dans *Diabetologia*, vol. 53, 2010, p. 2629-2640.
800. LEVENDAL, R. A., D. SCHUMANN, M. DONATH et C. L. FROST. « Cannabis exposure associated with weight reduction and beta-cell protection in an obese rat model », dans *Phytomedicine*, vol. 19, 2012, p. 575-582.
801. LI, C., J. E. BOWE, G. C. HUANG, S. A. AMIEL et autres. « Cannabinoid receptor agonists and antagonists stimulate insulin secretion from isolated human islets of Langerhans », dans *Diabetes Obes.Metab.*, vol. 13, 2011, p. 903-910.
802. LI, C., A. VILCHES-FLORES, M. ZHAO, S. A. AMIEL et autres. « Expression and function of monoacylglycerol lipase in mouse beta-cells and human islets of Langerhans », dans *Cell Physiol Biochem.*, vol. 30, 2012, p. 347-358.
803. BERMUDEZ-SILVA, F. J., J. SUAREZ, E. BAIXERAS, N. COBO et autres. « Presence of functional cannabinoid receptors in human endocrine pancreas », dans *Diabetologia*, vol. 51, 2008, p. 476-487.
804. DE PASQUALE, A., G. COSTA et A. TROVATO. « The influence of cannabis on glucoregulation », dans *Bull.Narc.*, vol. 30, 1978, p. 33-41.
805. BERMUDEZ-SIVA, F. J., A. SERRANO, F. J. DIAZ-MOLINA, I. SANCHEZ VERA et autres. « Activation of cannabinoid CB1 receptors induces glucose intolerance in rats », dans *Eur.J.Pharmacol.*, vol. 531, 2006, p. 282-284.
806. HOLLISTER, L. E., et G. M. REAVEN. « Delta-9-tetrahydrocannabinol and glucose tolerance », dans *Clin.Pharmacol.Ther.*, vol. 16, 1974, p. 297-302.
807. RAJAVASHISTH, T. B., M. SHAHEEN, K. C. NORRIS, D. PAN et autres. « Decreased prevalence of diabetes in marijuana users: cross-sectional data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III », dans *BMJ Open*, vol. 2, 2012, p. e000494-
808. MICHALSKI, C. W., T. LAUKERT, D. SAULIUNAITE, P. PACHER et autres. « Cannabinoids ameliorate pain and reduce disease pathology in cerulein-induced acute pancreatitis », dans *Gastroenterology*, vol. 132, 2007, p. 1968-1978.
809. MICHALSKI, C. W., M. MAIER, M. ERKAN, D. SAULIUNAITE et autres. « Cannabinoids reduce markers of inflammation and fibrosis in pancreatic stellate cells », dans *PLoS.One.*, vol. 3, 2008, p. e1701-
810. MATSUDA, K., Y. MIKAMI, K. TAKEDA, S. FUKUYAMA et autres. « The cannabinoid 1 receptor antagonist, AM251, prolongs the survival of rats with severe acute pancreatitis », dans *Tohoku J.Exp.Med.*, vol. 207, 2005, p. 99-107.
811. DEMBINSKI, A., WARZECHA, Z., CERANOWICZ, P., DEMBINSKI, M. et autres. (2006). Cannabinoids in acute gastric damage and pancreatitis. *J.Physiol Pharmacol.* 57 Suppl 5: 137-154.
812. ZYROMSKI, N. J., A. MATHUR, H. A. PITT, T. E. WADE et autres. « Cannabinoid receptor-1 blockade attenuates acute pancreatitis in obesity by an adiponectin mediated mechanism », dans *J.Gastrointest.Surg.*, vol. 13, 2009, p. 831-838.
813. PETRELLA, C., S. AGOSTINI, G. S. ALEMA', P. CASOLINI et autres. « Cannabinoid agonist WIN55,212 in vitro inhibits interleukin-6 (IL-6) and monocyte chemo-attractant protein-1 (MCP-1) release by rat pancreatic

acini and in vivo induces dual effects on the course of acute pancreatitis », dans *Neurogastroenterol.Motil.*, vol. 22, 2010, p. 1248-56, e323.

814. MALFITANO, A. M., E. CIAGLIA, G. GANGEMI, P. GAZZERRO et autres. « Update on the endocannabinoid system as an anticancer target », dans *Expert.Opin.Ther.Targets*, vol. 15, 2011, p. 297-308.
815. PAGOTTO, U., G. MARSICANO, F. FEZZA, M. THEODOROPOULOU et autres. « Normal human pituitary gland and pituitary adenomas express cannabinoid receptor type 1 and synthesize endogenous cannabinoids: first evidence for a direct role of cannabinoids on hormone modulation at the human pituitary level », dans *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, vol. 86, 2001, p. 2687-2696.
816. SCHMID, P. C., L. E. WOLD, R. J. KREBSBACH, E. V. BERDYSHEV et autres. « Anandamide and other N-acyl ethanolamines in human tumors », dans *Lipids*, vol. 37, 2002, p. 907-912.
817. NITHIPATIKOM, K., M. P. ENDSLEY, M. A. ISBELL, J. R. FALCK et autres. « 2-arachidonoylglycerol: a novel inhibitor of androgen-independent prostate cancer cell invasion », dans *Cancer Res.*, vol. 64, 2004, p. 8826-8830.
818. PETERSEN, G., B. MOESGAARD, P. C. SCHMID, H. H. SCHMID et autres. « Endocannabinoid metabolism in human glioblastomas and meningiomas compared to human non-tumour brain tissue », dans *J.Neurochem.*, vol. 93, 2005, p. 299-309.
819. CIANCHI, F., L. PAPUCCI, N. SCHIAVONE, M. LULLI et autres. « Cannabinoid receptor activation induces apoptosis through tumor necrosis factor alpha-mediated ceramide de novo synthesis in colon cancer cells », dans *Clin.Cancer Res.*, vol. 14, 2008, p. 7691-7700.
820. GRIMALDI, C., et A. CAPASSO. « The endocannabinoid system in the cancer therapy: an overview », dans *Curr.Med.Chem.*, vol. 18, 2011, p. 1575-1583.
821. PISANTI, S., et M. BIFULCO. « Endocannabinoid system modulation in cancer biology and therapy », dans *Pharmacol.Res.*, vol. 60, 2009, p. 107-116.
822. STELLA, N. « Cannabinoid and cannabinoid-like receptors in microglia, astrocytes, and astrocytomas », dans *Glia.*, vol. 58, 2010, p. 1017-1030.
823. MCALLISTER, S. D., C. CHAN, R. J. TAFT, T. LUU et autres. « Cannabinoids selectively inhibit proliferation and induce death of cultured human glioblastoma multiforme cells », dans *J.Neurooncol.*, vol. 74, 2005, p. 31-40.
824. CUDABACK, E., W. MARRS, T. MOELLER et N. STELLA. « The expression level of CB1 and CB2 receptors determines their efficacy at inducing apoptosis in astrocytomas », dans *PLoS.One*, vol. 5, 2010, p. e8702.-
825. CAFFAREL, M. M., D. SARRIO, J. PALACIOS, M. GUZMAN et autres. « Delta9-tetrahydrocannabinol inhibits cell cycle progression in human breast cancer cells through Cdc2 regulation », dans *Cancer Res.*, vol. 66, 2006, p. 6615-6621.
826. MCKALLIP, R. J., M. NAGARKATTI et P. S. NAGARKATTI. « Delta-9-tetrahydrocannabinol enhances breast cancer growth and metastasis by suppression of the antitumor immune response », dans *J.Immunol.*, vol. 174, 2005, p. 3281-3289.
827. TAKEDA, S., S. YAMAORI, E. MOTOYA, T. MATSUNAGA et autres. « Delta(9)-Tetrahydrocannabinol enhances MCF-7 cell proliferation via cannabinoid receptor-independent signaling », dans *Toxicology*, vol. 245, 2008, p. 141-146.

828. LIGRESTI, A., A. S. MORIELLO, K. STAROWICZ, I. MATIAS et autres. « Antitumor activity of plant cannabinoids with emphasis on the effect of cannabidiol on human breast carcinoma », dans *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, vol. 318, 2006, p. 1375-1387.
829. PREET, A., R. K. GANJU et J. E. GROOPMAN. « Delta9-Tetrahydrocannabinol inhibits epithelial growth factor-induced lung cancer cell migration in vitro as well as its growth and metastasis in vivo », dans *Oncogene*, vol. 27, 2008, p. 339-346.
830. GREENHOUGH, A., H. A. PATSOS, A. C. WILLIAMS et C. PARASKEVA. « The cannabinoid delta(9)-tetrahydrocannabinol inhibits RAS-MAPK and PI3K-AKT survival signalling and induces BAD-mediated apoptosis in colorectal cancer cells », dans *Int.J.Cancer*, vol. 121, 2007, p. 2172-2180.
831. GALVE-ROPERH, I., C. SANCHEZ, M. L. CORTES, T. GOMEZ DEL PULGAR et autres. « Anti-tumoral action of cannabinoids: involvement of sustained ceramide accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation », dans *Nat.Med.*, vol. 6, 2000, p. 313-319.
832. CAFFAREL, M. M., C. ANDRADAS, E. MIRA, E. PEREZ-GOMEZ et autres. « Cannabinoids reduce ErbB2-driven breast cancer progression through Akt inhibition », dans *Mol.Cancer*, vol. 9, 2010, p. 196-206.
833. MCALLISTER, S. D., R. MURASE, R. T. CHRISTIAN, D. LAU et autres. « Pathways mediating the effects of cannabidiol on the reduction of breast cancer cell proliferation, invasion, and metastasis », dans *Breast Cancer Res.Treat.*, vol. 129, 2010, p. 37-47.
834. CARRACEDO, A., M. LORENTE, A. EGIA, C. BLAZQUEZ et autres. « The stress-regulated protein p8 mediates cannabinoid-induced apoptosis of tumor cells », dans *Cancer Cell*, vol. 9, 2006, p. 301-312.
835. TORRES, S., M. LORENTE, F. RODRIGUEZ-FORNES, S. HERNANDEZ-TIEDRA et autres. « A combined preclinical therapy of cannabinoids and temozolomide against glioma », dans *Mol.Cancer Ther.*, vol. 10, 2011, p. 90-103.
836. GUZMAN, M., M. J. DUARTE, C. BLAZQUEZ, J. RAVINA et autres. « A pilot clinical study of Delta9-tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme », dans *Br.J.Cancer*, vol. 95, 2006, p. 197-203.
837. DINNES, J., C. CAVE, S. HUANG et R. MILNE. « A rapid and systematic review of the effectiveness of temozolomide for the treatment of recurrent malignant glioma », dans *Br.J.Cancer*, vol. 86, 2002, p. 501-505.
838. BREM, H., S. PIANTADOSI, P. C. BURGER, M. WALKER et autres. « Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-brain Tumor Treatment Group », dans *Lancet*, vol. 345, 1995, p. 1008-1012.
839. MARCU, J. P., R. T. CHRISTIAN, D. LAU, A. J. ZIELINSKI et autres. « Cannabidiol enhances the inhibitory effects of delta9-tetrahydrocannabinol on human glioblastoma cell proliferation and survival », dans *Mol.Cancer Ther.*, vol. 9, 2010, p. 180-189.
840. VELASCO, G., A. CARRACEDO, C. BLAZQUEZ, M. LORENTE et autres. « Cannabinoids and gliomas », dans *Mol.Neurobiol.*, vol. 36, 2007, p. 60-67.
841. PAROLARO, D., et P. MASSI. « Cannabinoids as potential new therapy for the treatment of gliomas », dans *Expert.Rev.Neurother.*, vol. 8, 2008, p. 37-49.
842. ALEXANDER, A., P. F. SMITH et R. J. ROSENGREN. « Cannabinoids in the treatment of cancer », dans *Cancer Lett.*, vol. 285, 2009, p. 6-12.

843. STEFFENS, S., N. R. VEILLARD, C. ARNAUD, G. PELLI et autres. « Low dose oral cannabinoid therapy reduces progression of atherosclerosis in mice », dans *Nature*, vol. 434, 2005, p. 782-786.
844. SUGAMURA, K., S. SUGIYAMA, T. NOZAKI, Y. MATSUZAWA et autres. « Activated endocannabinoid system in coronary artery disease and antiinflammatory effects of cannabinoid 1 receptor blockade on macrophages », dans *Circulation*, vol. 119, 2009, p. 28-36.
845. ZHAO, Y., Z. YUAN, Y. LIU, J. XUE et autres. « Activation of cannabinoid CB2 receptor ameliorates atherosclerosis associated with suppression of adhesion molecules », dans *J.Cardiovasc.Pharmacol.*, vol. 55, 2010, p. 292-298.
846. HOYER, F. F., M. STEINMETZ, S. ZIMMER, A. BECKER et autres. « Atheroprotection via cannabinoid receptor-2 is mediated by circulating and vascular cells in vivo », dans *J.Mol.Cell Cardiol.*, vol. 51, 2011, p. 1007-1014.
847. WILLECKE, F., K. ZESCHKY, A. ORTIZ RODRIGUEZ, C. COLBERG et autres. « Cannabinoid receptor 2 signaling does not modulate atherogenesis in mice », dans *PLoS.One*, vol. 6, 2011, p. e19405-
848. NETHERLAND, C. D., T. G. PICKLE, A. BALES et D. P. THEWKE. « Cannabinoid receptor type 2 (CB2) deficiency alters atherosclerotic lesion formation in hyperlipidemic Ldlr-null mice », dans *Atherosclerosis*, vol. 213, 2010, p. 102-108.
849. RAJESH, M., P. MUKHOPADHYAY, G. HASKO, L. LIAUDET et autres. « Cannabinoid-1 receptor activation induces reactive oxygen species-dependent and -independent mitogen-activated protein kinase activation and cell death in human coronary artery endothelial cells », dans *Br.J.Pharmacol.*, vol. 160, 2010, p. 688-700.
850. SINGLA, S., R. SACHDEVA et J. L. MEHTA. « Cannabinoids and atherosclerotic coronary heart disease », dans *Clin.Cardiol.*, vol. 35, 2012, p. 329-335.
851. MONTECUCCO, F., et V. DI MARZO. « At the heart of the matter: the endocannabinoid system in cardiovascular function and dysfunction », dans *Trends Pharmacol.Sci.*, vol. 33, 2012, p. 331-340.
852. STEFFENS, S., et P. PACHER. « Targeting cannabinoid receptor CB(2) in cardiovascular disorders: promises and controversies », dans *Br.J.Pharmacol.*, vol. 167, 2012, p. 313-323.
853. TAKEDA, S., N. USAMI, I. YAMAMOTO et K. WATANABE. « Cannabidiol-2',6'-dimethyl ether, a cannabidiol derivative, is a highly potent and selective 15-lipoxygenase inhibitor », dans *Drug Metab Dispos.*, vol. 37, 2009, p. 1733-1737.
854. HEZODE, C., E. S. ZAFRANI, F. ROUDOT-THORAVALE, C. COSTENTIN et autres. « Daily cannabis use: a novel risk factor of steatosis severity in patients with chronic hepatitis C », dans *Gastroenterology*, vol. 134, 2008, p. 432-439.
855. BARRETT, S. P., C. DARREDEAU et R. O. PIHL. « Patterns of simultaneous polysubstance use in drug using university students », dans *Hum.Psychopharmacol.*, vol. 21, 2006, p. 255-263.
856. AGRAWAL, A., et M. T. LYNSKEY. « Does gender contribute to heterogeneity in criteria for cannabis abuse and dependence? Results from the national epidemiological survey on alcohol and related conditions », dans *Drug Alcohol Depend.*, vol. 88, 2007, p. 300-307.
857. KUEPPER, R., J. VAN OS, R. LIEB, H. U. WITTCHEN et autres. « Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study », dans *BMJ*, vol. 342, 2011, p. d738.-

858. BUDNEY, A. J., et J. R. HUGHES. « The cannabis withdrawal syndrome », dans *Curr.Opin.Psychiatry*, vol. 19, 2006, p. 233-238.
859. NATIONAL INSTITUTE ON DRUG ABUSE. *NIDA InfoFacts: Marijuana*, 2009.
860. MATHEW, R. J., W. H. WILSON, R. E. COLEMAN, T. G. TURKINGTON et autres. « Marijuana intoxication and brain activation in marijuana smokers », dans *Life Sci.*, vol. 60, 1997, p. 2075-2089.
861. RAMAEKERS, J. G., G. KAUFERT, P. VAN RUITENBEEK, E. L. THEUNISSEN et autres. « High-potency marijuana impairs executive function and inhibitory motor control », dans *Neuropsychopharmacology*, vol. 31, 2006, p. 2296-2303.
862. KURZTHALER, I., M. HUMMER, C. MILLER, B. SPERNER-UNTERWEGER et autres. « Effect of cannabis use on cognitive functions and driving ability », dans *J.Clin.Psychiatry*, vol. 60, 1999, p. 395-399.
863. REISFIELD, G. M., A. D. WASAN et R. N. JAMISON. « The prevalence and significance of cannabis use in patients prescribed chronic opioid therapy: a review of the extant literature », dans *Pain Med.*, vol. 10, 2009, p. 1434-1441.
864. ASHTON, C. H. « Adverse effects of cannabis and cannabinoids », dans *Br.J.Anaesth.*, vol. 83, 1999, p. 637-649.
865. DE JONG, F. A., F. K. ENGELS, R. H. MATHIJSSSEN, L. VAN ZUYLEN et autres. « Medicinal cannabis in oncology practice: still a bridge too far? », dans *J.Clin.Oncol.*, vol. 23, 2005, p. 2886-2891.
866. BALLARD, M. E., et H. DE WIT H. « Combined effects of acute, very-low-dose ethanol and delta(9)-tetrahydrocannabinol in healthy human volunteers », dans *Pharmacol.Biochem.Behav.*, vol. 97, 2011, p. 627-631.
867. BATTISTA, N., N. PASQUARIELLO, M. DI TOMMASO et M. MACCARRONE. « Interplay between endocannabinoids, steroids and cytokines in the control of human reproduction », dans *J.Neuroendocrinol.*, vol. 20, Suppl. 1, 2008, p. 82-89.
868. HABAYEB, O. M., A. H. TAYLOR, M. FINNEY, M. D. EVANS et autres. « Plasma anandamide concentration and pregnancy outcome in women with threatened miscarriage », dans *JAMA*, vol. 299, 2008, p. 1135-1136.
869. FRIED, P. A. « Conceptual issues in behavioral teratology and their application in determining long-term sequelae of prenatal marijuana exposure », dans *J.Child Psychol.Psychiatry*, vol. 43, 2002, p. 81-102.
870. RICHARDSON, G. A., C. RYAN, J. WILLFORD, N. L. DAY et autres. « Prenatal alcohol and marijuana exposure: effects on neuropsychological outcomes at 10 years », dans *Neurotoxicol.Teratol.*, vol. 24, 2002, p. 309-320.
871. PEREZ-REYES, M., et M. E. WALL. « Presence of delta9-tetrahydrocannabinol in human milk », dans *N.Engl.J.Med.*, vol. 307, 1982, p. 819-820.
872. GARRY, A., V. RIGOURD, A. AMIROUCHE, V. FAUROUX et autres. « Cannabis and breastfeeding », dans *J.Toxicol. 2009*, 2009, p. 596149.-
873. CHAIT, L. D., et J. L. PERRY. « Acute and residual effects of alcohol and marijuana, alone and in combination, on mood and performance », dans *Psychopharmacology (Berl)*, vol. 115, 1994, p. 340-349.
874. LUKAS, S. E., et S. OROZCO. « Ethanol increases plasma Delta(9)-tetrahydrocannabinol (THC) levels and subjective effects after marijuana smoking in human volunteers », dans *Drug Alcohol Depend.*, vol. 64, 2001, p. 143-149.

875. LI, X. Q., T. B. ANDERSSON, M. AHLSTROM et L. WEIDOLF. « Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities », dans *Drug Metab Dispos.*, vol. 32, 2004, p. 821-827.
876. SPINA, E., V. SANTORO et C. D'ARRIGO. « Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update », dans *Clin.Ther.*, vol. 30, 2008, p. 1206-1227.
877. DAVISON, S. N., et J. S. DAVISON. « Is there a legitimate role for the therapeutic use of cannabinoids for symptom management in chronic kidney disease? », dans *J.Pain Symptom.Manage.*, vol. 41, 2011, p. 768-778.
878. ELLIS, G. M., Jr., M. A. MANN, B. A. JUDSON, N. T. SCHRAMM et autres. « Excretion patterns of cannabinoid metabolites after last use in a group of chronic users », dans *Clin.Pharmacol.Ther.*, vol. 38, 1985, p. 572-578.
879. LOWE, R. H., T. T. ABRAHAM, W. D. DARWIN, R. HERNING et autres. « Extended urinary Delta9-tetrahydrocannabinol excretion in chronic cannabis users precludes use as a biomarker of new drug exposure », dans *Drug Alcohol Depend.*, vol. 105, 2009, p. 24-32.
880. WANG, T., J. P. COLLET, S. SHAPIRO et M. A. WARE. « Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review », dans *CMAJ*, vol. 178, 2008, p. 1669-1678.
881. AMOS, A., S. WILTSHIRE, Y. BOSTOCK, S. HAW et autres. « 'You can't go without a fag...you need it for your hash'-a qualitative exploration of smoking, cannabis and young people », dans *Addiction*, vol. 99, 2004, p. 77-81.
882. HEZODE, C., F. ROUDOT-THORAVALE, S. NGUYEN, P. GRENARD et autres. « Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C », dans *Hepatology*, vol. 42, 2005, p. 63-71.
883. VANDREY, R. G., A. J. BUDNEY, J. R. HUGHES et A. LIGUORI. « A within-subject comparison of withdrawal symptoms during abstinence from cannabis, tobacco, and both substances », dans *Drug Alcohol Depend.*, vol. 92, 2008, p. 48-54.
884. AGRAWAL, A., J. F. SCHERRER, M. T. LYNSKEY, C. E. SARTOR et autres. « Patterns of use, sequence of onsets and correlates of tobacco and cannabis », dans *Addict.Behav.*, vol. 36, 2011, p. 1141-1147.
885. WU, T. C., D. P. TASHKIN, B. DJAHED et J. E. ROSE. « Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with tobacco », dans *N.Engl.J.Med.*, vol. 318, 1988, p. 347-351.
886. TAYLOR, D. R., D. M. FERGUSSON, B. J. MILNE, L. J. HORWOOD et autres. « A longitudinal study of the effects of tobacco and cannabis exposure on lung function in young adults », dans *Addiction*, vol. 97, 2002, p. 1055-1061.
887. TASHKIN, D. P. « Marijuana and the lung », dans C. G. Nahas, K. M. Sutin, D. J. Harvey et S. Agurell, *Marihuana and medicine*, Totowa, New Jersey, Humana Press, 1999.
888. TAYLOR, D. R., R. POULTON, T. E. MOFFITT, P. RAMANKUTTY et autres. « The respiratory effects of cannabis dependence in young adults », dans *Addiction*, vol. 95, 2000, p. 1669-1677.
889. DENNING, D. W., S. E. FOLLANSBEE, M. SCOLARO, S. NORRIS et autres. « Pulmonary aspergillosis in the acquired immunodeficiency syndrome », dans *N.Engl.J.Med.*, vol. 324, 1991, p. 654-662.
890. MOORE, B. A., E. M. AUGUSTSON, R. P. MOSER et A. J. BUDNEY. « Respiratory effects of marijuana and tobacco use in a U.S. sample », dans *J.Gen.Intern.Med.*, vol. 20, 2005, p. 33-37.

891. ROTH, M. D., K. WHITTAKER, K. SALEHI, D. P. TASHKIN et autres. « Mechanisms for impaired effector function in alveolar macrophages from marijuana and cocaine smokers », dans *J.Neuroimmunol.*, vol. 147, 2004, p. 82-86.
892. LIU, D. Z., C. M. HU, C. H. HUANG, S. P. WEY et autres. « Cannabidiol attenuates delayed-type hypersensitivity reactions via suppressing T-cell and macrophage reactivity », dans *Acta Pharmacol.Sin.*, vol. 31, 2010, p. 1611-1617.
893. KOZELA, E., M. PIETR, A. JUKNAT, N. RIMMERMAN et autres. « Cannabinoids Delta(9)-tetrahydrocannabinol and cannabidiol differentially inhibit the lipopolysaccharide-activated NF-kappaB and interferon-beta/STAT proinflammatory pathways in BV-2 microglial cells », dans *J.Biol.Chem.*, vol. 285, 2010, p. 1616-1626.
894. REISS, C. S. « Cannabinoids and viral infections », dans *Pharmaceuticals* (Basel), vol. 3, 2010, p. 1873-1886.
895. MISHKIN, E. M., et G. A. CABRAL. « delta-9-Tetrahydrocannabinol decreases host resistance to herpes simplex virus type 2 vaginal infection in the B6C3F1 mouse », dans *J.Gen.Virol.*, vol. 66 (Partie 12), 1985, p. 2539-2549.
896. CABRAL, G. A., P. J. MCNERNEY et E. M. MISHKIN. « Delta-9-tetrahydrocannabinol enhances release of herpes simplex virus type 2 », dans *J.Gen.Virol.*, vol. 67 (Partie 9), 1986, p. 2017-2022.
897. ROTH, M. D., G. C. BALDWIN et D. P. TASHKIN. « Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on human immune function and host defense », dans *Chem.Phys.Lipids*, vol. 121, 2002, p. 229-239.
898. BUCHWEITZ, J. P., P. W. KARMAUS, J. R. HARKEMA, K. J. WILLIAMS et autres. « Modulation of airway responses to influenza A/PR/8/34 by Delta9-tetrahydrocannabinol in C57BL/6 mice », dans *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, vol. 323, 2007, p. 675-683.
899. ZHANG, X., J. F. WANG, G. KUNOS et J. E. GROOPMAN. « Cannabinoid modulation of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection and transformation », dans *Cancer Res.*, vol. 67, 2007, p. 7230-7237.
900. HERRERA, R. A., J. H. OVED et C. S. REISS. « Disruption of IFN-gamma-mediated antiviral activity in neurons: the role of cannabinoids », dans *Viral Immunol.*, vol. 21, 2008, p. 141-152.
901. BREDET, B. M., D. HIGUERA-ALHINO, S. B. SHADE, S. J. HEBERT et autres. « Short-term effects of cannabinoids on immune phenotype and function in HIV-1-infected patients », dans *J.Clin.Pharmacol.*, vol. 42, 2002, p. 82S-89S.
902. CHAO, C., L. P. JACOBSON, D. TASHKIN, O. MARTINEZ-MAZA et autres. « Recreational drug use and T lymphocyte subpopulations in HIV-uninfected and HIV-infected men », dans *Drug Alcohol Depend.*, vol. 94, 2008, p. 165-171.
903. DI FRANCO, M. J., H. W. SHEPPARD, D. J. HUNTER, T. D. TOSTESON et autres. « The lack of association of marijuana and other recreational drugs with progression to AIDS in the San Francisco Men's Health Study », dans *Ann.Epidemiol.*, vol. 6, 1996, p. 283-289.
904. ISHIDA, J. H., M. G. PETERS, C. JIN, K. LOUIE et autres. « Influence of cannabis use on severity of hepatitis C disease », dans *Clin.Gastroenterol.Hepatol.*, vol. 6, 2008, p. 69-75.
905. BONN-MILLER, M. O., M. L. OSER, M. M. BUCOSSO et J. A. TRAFTON. « Cannabis use and HIV antiretroviral therapy adherence and HIV-related symptoms » (en cours d'impression), dans *J.Behav.Med*, 2012.
906. ROSSATO, M., C. PAGANO et R. VETTOR. « The cannabinoid system and male reproductive functions », dans *J.Neuroendocrinol.*, vol. 20, Suppl. 1, 2008, p. 90-93.

907. HEMBREE, W. C., G. G. NAHAS, P. ZEIDENBERG et H. F. S. HUANG. « Changes in human spermatozoa associated with high-dose marihuana smoking », dans G. G. Nahas, K. M. Sutin, D. J. Harvey et S. Agurell, *Marihuana and medicine*, Totowa, Humana Press, 1999.
908. HONG, C. Y., D. M. CHAPUT DE SAINTONGE, P. TURNER et J. W. FAIRBAIRN. « Comparison of the inhibitory action of delta-9-tetrahydrocannabinol and petroleum spirit extract of herbal cannabis on human sperm motility », dans *Hum.Toxicol.*, vol. 1, 1982, p. 151-154.
909. WHAN, L. B., M. C. WEST, N. MCCLURE et S. E. LEWIS. « Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, the primary psychoactive cannabinoid in marijuana, on human sperm function in vitro », dans *Fertil.Steril.*, vol. 85, 2006, p. 653-660.
910. LACSON, J. C., J. D. CARROLL, E. TUAZON, E. J. CASTELAO et autres. « Population-based case-control study of recreational drug use and testis cancer risk confirms an association between marijuana use and nonseminoma risk », dans *Cancer*, vol. 118, 2012, p. 5374-5383.
911. ZUCKERMAN, B., D. A. FRANK, R. HINGSON, H. AMARO et autres. « Effects of maternal marijuana and cocaine use on fetal growth », dans *N.Engl.J.Med.*, vol. 320, 1989, p. 762-768.
912. HURD, Y. L., X. WANG, V. ANDERSON, O. BECK et autres. « Marijuana impairs growth in mid-gestation fetuses », dans *Neurotoxicol.Teratol.*, vol. 27, 2005, p. 221-229.
913. EL-MARROUN, H., H. TIEMEIER, E. A. STEEGERS, V. W. JADDOE et autres. « Intrauterine Cannabis Exposure Affects Fetal Growth Trajectories: The Generation R Study », dans *J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry*, vol. 48, 2009, p. 1173-1181.
914. GRAY, T. R., R. D. EIDEN, K. E. LEONARD, G. J. CONNORS et autres. « Identifying prenatal cannabis exposure and effects of concurrent tobacco exposure on neonatal growth », dans *Clin.Chem.*, vol. 56, 2010, p. 1442-1450.
915. SCRAGG, R. K., E. A. MITCHELL, R. P. FORD, J. M. THOMPSON et autres. « Maternal cannabis use in the sudden death syndrome », dans *Acta Paediatr.*, vol. 90, 2001, p. 57-60.
916. SHIONO, P. H., M. A. KLEBANOFF, R. P. NUGENT, M. F. COTCH et autres. « The impact of cocaine and marijuana use on low birth weight and preterm birth: a multicenter study », dans *Am.J.Obstet.Gynecol.*, vol. 172, 1995, p. 19-27.
917. FRIED, P. A., B. WATKINSON et R. GRAY. « Growth from birth to early adolescence in offspring prenatally exposed to cigarettes and marijuana », dans *Neurotoxicol.Teratol.*, vol. 21, 1999, p. 513-525.
918. VAN GELDER, M. M., J. REEFHUIS, A. R. CATON, M. M. WERLER et autres. « Characteristics of pregnant illicit drug users and associations between cannabis use and perinatal outcome in a population-based study », dans *Drug Alcohol Depend.*, vol. 109, 2010, p. 243-247.
919. AHMAD, G. R., et N. AHMAD. « Passive consumption of marijuana through milk: a low level chronic exposure to delta-9-tetrahydrocannabinol(THC) », dans *J.Toxicol.Clin.Toxicol.*, vol. 28, 1990, p. 255-260.
920. ASTLEY, S. J., et R. E. LITTLE. « Maternal marijuana use during lactation and infant development at one year », dans *Neurotoxicol.Teratol.*, vol. 12, 1990, p. 161-168.
921. MITTLEMAN, M. A., et E. MOSTOFSKY. « Physical, psychological and chemical triggers of acute cardiovascular events: preventive strategies », dans *Circulation*, vol. 124, 2011, p. 346-354.
922. ARONOW, W. S., et J. CASSIDY. « Effect of marihuana and placebo-marihuana smoking on angina pectoris », dans *N.Engl.J.Med.*, vol. 291, 1974, p. 65-67.

923. SIDNEY, S. « Cardiovascular consequences of marijuana use », dans *J.Clin.Pharmacol.*, vol. 42, 2002, p. 64S-70S.
924. FISHER, B. A., A. GHURAN, V. VADAMALAI et T. F. ANTONIOS. « Cardiovascular complications induced by cannabis smoking: a case report and review of the literature », dans *Emerg.Med.J.*, vol. 22, 2005, p. 679-680.
925. CHESHER, G., et W. HALL. « Effects of cannabis on the cardiovascular and gastrointestinal systems », dans H. Kalant, W. Corrigall, W. Hall et R. Smart, *The health effects of cannabis*, Toronto, Centre of Addiction and Mental Health, 1999.
926. MERRITT, J. C., C. E. COOK et K. H. DAVIS. « Orthostatic hypotension after delta 9-tetrahydrocannabinol marihuana inhalation », dans *Ophthalmic Res.*, vol. 14, 1982, p. 124-128.
927. PURNELL, J. Q., A. ZAMBON, R. H. KNOPP, D. J. PIZZUTI et autres. « Effect of ritonavir on lipids and post-heparin lipase activities in normal subjects », dans *AIDS*, vol. 14, 2000, p. 51-57.
928. COTTENCIN, O., L. KARILA, M. LAMBERT, C. ARVEILLER et autres. « Cannabis arteritis: review of the literature », dans *J.Addict.Med.*, vol. 4, 2010, p. 191-196.
929. NOEL, B., I. RUF et R. G. PANIZZON. « Cannabis arteritis », dans *J.Am.Acad.Dermatol.*, vol. 58, 2008, p. S65-S67.
930. COMBEMALE, P., T. CONSORT, L. DENIS-THELIS, J. L. ESTIVAL et autres. « Cannabis arteritis », dans *Br.J.Dermatol.*, vol. 152, 2005, p. 166-169.
931. DISDIER, P., B. GRANEL, J. SERRATRICE, J. CONSTANS et autres. « Cannabis arteritis revisited--ten new case reports », dans *Angiology*, vol. 52, 2001, p. 1-5.
932. WOLFF, V., V. LAUER, O. ROUYER, F. SELLAL et autres. « Cannabis use, ischemic stroke, and multifocal intracranial vasoconstriction: a prospective study in 48 consecutive young patients », dans *Stroke*, vol. 42, 2011, p. 1778-1780.
933. COX, B., A. CHHABRA, M. ADLER, J. SIMMONS et autres. « Cannabinoid hyperemesis syndrome: case report of a paradoxical reaction with heavy marijuana use », dans *Case.Report.Med.*, vol. 2012, 2012, p. 757696-
934. BATKAI, S., Z. JARAI, J. A. WAGNER, S. K. GOPARAJU et autres. « Endocannabinoids acting at vascular CB1 receptors mediate the vasodilated state in advanced liver cirrhosis », dans *Nat.Med.*, vol. 7, 2001, p. 827-832.
935. FERNANDEZ-RODRIGUEZ, C. M., J. ROMERO, T. J. PETROS, H. BRADSHAW et autres. « Circulating endogenous cannabinoid anandamide and portal, systemic and renal hemodynamics in cirrhosis », dans *Liver Int.*, vol. 24, 2004, p. 477-483.
936. JULIEN, B., P. GRENARD, F. TEIXEIRA-CLERC, J. T. VAN NHIEU et autres. « Antifibrogenic role of the cannabinoid receptor CB2 in the liver », dans *Gastroenterology*, vol. 128, 2005, p. 742-755.
937. TEIXEIRA-CLERC, F., B. JULIEN, P. GRENARD, J. TRAN VAN NHIEU et autres. « CB1 cannabinoid receptor antagonism: a new strategy for the treatment of liver fibrosis », dans *Nat.Med.*, vol. 12, 2006, p. 671-676.
938. SIEGMUND, S. V., et R. F. SCHWABE. « Endocannabinoids and liver disease. II. Endocannabinoids in the pathogenesis and treatment of liver fibrosis », dans *Am.J.Physiol Gastrointest.Liver Physiol.*, vol. 294, 2008, p. G357-G362.
939. MALLAT, A., C. HEZODE et S. LOTERSZTAJN. « Environmental factors as disease accelerators during chronic hepatitis C », dans *J.Hepatol.*, vol. 48, 2008, p. 657-665.

940. GUY, G. W., et C. G. STOTT. « The development of Sativex® – a natural cannabis-based medicine », dans R. Mechoulam, *Cannabinoids as Therapeutics*, Basel, Birkhäuser Verlag, 2005.
941. BOLLA, K. I., K. BROWN, D. ELDTRETH, K. TATE et autres. « Dose-related neurocognitive effects of marijuana use », dans *Neurology*, vol. 59, 2002, p. 1337-1343.
942. RUBINO, T., et D. PAROLARO. « Long lasting consequences of cannabis exposure in adolescence », dans *Mol.Cell Endocrinol.*, vol. 286, 2008, p. S108-S113.
943. HEISHMAN, S. J., M. L. STITZER et J. E. YINGLING. « Effects of tetrahydrocannabinol content on marijuana smoking behavior, subjective reports, and performance », dans *Pharmacol.Biochem.Behav.*, vol. 34, 1989, p. 173-179.
944. WETZEL, C. D., D. S. JANOWSKY et P. L. CLOPTON. « Remote memory during marijuana intoxication », dans *Psychopharmacology (Berl)*, vol. 76, 1982, p. 278-281.
945. FLETCHER, J. M., J. B. PAGE, D. J. FRANCIS, K. COPELAND et autres. « Cognitive correlates of long-term cannabis use in Costa Rican men », dans *Arch.Gen Psychiatry*, vol. 53, 1996, p. 1051-1057.
946. POPE, H. G., Jr., A. J. GRUBER, J. I. HUDSON, G. COHANE et autres. « Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association? », dans *Drug Alcohol Depend.*, vol. 69, 2003, p. 303-310.
947. MESSINIS, L., A. KYPRIANIDOU, S. MALEFAKI et P. PAPATHANASOPOULOS. « Neuropsychological deficits in long-term frequent cannabis users », dans *Neurology*, vol. 66, 2006, p. 737-739.
948. LYKETSOS, C. G., E. GARRETT, K. Y. LIANG et J. C. ANTHONY. « Cannabis use and cognitive decline in persons under 65 years of age », dans *Am.J.Epidemiol.*, vol. 149, 1999, p. 794-800.
949. POPE, H. G., Jr., A. J. GRUBER, J. I. HUDSON, M. A. HUESTIS et autres. « Neuropsychological performance in long-term cannabis users », dans *Arch.Gen Psychiatry*, vol. 58, 2001, p. 909-915.
950. POPE, H. G., Jr., A. J. GRUBER et D. YURGELUN-TODD. « The residual neuropsychological effects of cannabis: the current status of research », dans *Drug Alcohol Depend.*, vol. 38, 1995, p. 25-34.
951. GONZALEZ, R., C. CAREY et I. GRANT. « Nonacute (residual) neuropsychological effects of cannabis use: a qualitative analysis and systematic review », dans *J.Clin.Pharmacol.*, vol. 42, 2002, p. 48S-57S.
952. MEIER, M. H., A. CASPI, A. AMBLER, H. HARRINGTON et autres. « Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife », dans *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*, vol. 109, 2012, p. E2657-E2664.
953. MENETREY, A., M. AUGSBURGER, B. FAVRAT, M. A. PIN et autres. « Assessment of driving capability through the use of clinical and psychomotor tests in relation to blood cannabinoids levels following oral administration of 20 mg dronabinol or of a cannabis decoction made with 20 or 60 mg Delta9-THC », dans *J.Anal.Toxicol.*, vol. 29, 2005, p. 327-338.
954. ASBRIDGE, M., C. POULIN et A. DONATO. « Motor vehicle collision risk and driving under the influence of cannabis: evidence from adolescents in Atlantic Canada », dans *Accid.Anal.Prev.*, vol. 37, 2005, p. 1025-1034.
955. GIERINGER, D. H. « Marijuana, driving, and accident safety », dans *J.Psychoactive Drugs*, vol. 20, 1988, p. 93-101.
956. SEXTON, B. F., R. J. TUNBRIDGE, N. BROOK-CARTER, P. G. JACKSON et autres. *The influence of cannabis on driving*, rapport n° 477, Berkshire (RU), TRL Limited, 2007.

957. MOSKOWITZ, H. « Marihuana and driving », dans *Accid.Anal.Prev.*, vol. 17, 1985, p. 323-345.
958. BOSKER, W. M., K. P. KUYPERS, E. L. THEUNISSEN, A. SURINX et autres. « Medicinal Delta(9) - tetrahydrocannabinol (dronabinol) impairs on-the-road driving performance of occasional and heavy cannabis users but is not detected in Standard Field Sobriety Tests », dans *Addiction*, vol. 107, 2012, p. 1837-1844.
959. KUYPERS, K. P., S. A. LEGRAND, J. G. RAMAEKERS et A. G. VERSTRAETE. « A case-control study estimating accident risk for alcohol, medicines and illegal drugs », dans *PLoS.One*, vol. 7, 2012, p. e43496-
960. LAUMON, B., B. GADEGBEKU, J. L. MARTIN et M. B. BIECHELER. « Cannabis intoxication and fatal road crashes in France: population based case-control study », dans *BMJ*, vol. 331, 2005, p. 1371-
961. KHIABANI, H. Z., J. G. BRAMNESS, A. BJORNEBOE et J. MORLAND. « Relationship between THC concentration in blood and impairment in apprehended drivers », dans *Traffic.Inj.Prev.*, vol. 7, 2006, p. 111-116.
962. THORNICROFT, G. « Cannabis and psychosis. Is there epidemiological evidence for an association? », dans *Br.J.Psychiatry*, vol. 157, 1990, p. 25-33.
963. MORRISON, P. D., V. ZOIS, D. A. MCKEOWN, T. D. LEE et autres. « The acute effects of synthetic intravenous Delta9-tetrahydrocannabinol on psychosis, mood and cognitive functioning », dans *Psychol.Med.*, vol. 39, 2009, p. 1607-1616.
964. KOTIN, J., R. M. POST et F. K. GOODWIN. « 9 -Tetrahydrocannabinol in depressed patients », dans *Arch.Gen.Psychiatry*, vol. 28, 1973, p. 345-348.
965. ABLON, S. L., et F. K. GOODWIN. « High frequency of dysphoric reactions to tetrahydrocannabinol among depressed patients », dans *Am.J.Psychiatry*, vol. 131, 1974, p. 448-453.
966. GLASS, R. M., E. H. UHLENHUTH, F. W. HARTEL, C. R. SCHUSTER et autres. « A single dose study of nabilone, a synthetic cannabinoid », dans *Psychopharmacology (Berl)*, vol. 71, 1980, p. 137-142.
967. GLASS, R. M., E. H. UHLENHUTH, F. W. HARTEL, C. R. SCHUSTER et autres. « Single-dose study of nabilone in anxious volunteers », dans *J.Clin.Pharmacol.*, vol. 21, 1981, p. 383S-396S.
968. DEGENHARDT, L., W. HALL et M. LYNKEY. « Exploring the association between cannabis use and depression », dans *Addiction*, vol. 98, 2003, p. 1493-1504.
969. HARDER, V. S., A. R. MORRAL et J. ARKES. « Marijuana use and depression among adults: Testing for causal associations », dans *Addiction*, vol. 101, 2006, p. 1463-1472.
970. HARDER, V. S., E. A. STUART et J. C. ANTHONY. « Adolescent cannabis problems and young adult depression: male-female stratified propensity score analyses », dans *Am.J.Epidemiol.*, vol. 168, 2008, p. 592-601.
971. STINSON, F. S., W. J. RUAN, R. PICKERING et B. F. GRANT. « Cannabis use disorders in the USA: prevalence, correlates and co-morbidity », dans *Psychol.Med.*, vol. 36, 2006, p. 1447-1460.
972. VAN LAAR, M., S. VAN DORSSELAER, K. MONSHOUWER et R. DE GRAAF. « Does cannabis use predict the first incidence of mood and anxiety disorders in the adult population? », dans *Addiction*, vol. 102, 2007, p. 1251-1260.
973. CHABROL, H., E. CHAUCHARD et J. GIRABET. « Cannabis use and suicidal behaviours in high-school students », dans *Addict.Behav.*, vol. 33, 2008, p. 152-155.

974. PEDERSEN, W. « Does cannabis use lead to depression and suicidal behaviours? A population-based longitudinal study », dans *Acta Psychiatr.Scand.*, vol. 118, 2008, p. 395-403.
975. HENQUET, C., L. KRABBENDAM, R. DE GRAAF, M. TEN HAVE et autres. « Cannabis use and expression of mania in the general population », dans *J.Affect.Disord.*, vol. 95, 2006, p. 103-110.
976. STRAKOWSKI, S. M., M. P. DELBELLO, D. E. FLECK, C. M. ADLER et autres. « Effects of co-occurring cannabis use disorders on the course of bipolar disorder after a first hospitalization for mania », dans *Arch.Gen.Psychiatry*, vol. 64, 2007, p. 57-64.
977. AGRAWAL, A., J. I. NURNBERGER, Jr. et M. T. LYNKEY. « Cannabis involvement in individuals with bipolar disorder », dans *Psychiatry Res.*, vol. 185, 2011, p. 459-461.
978. DE PRADIER, M., P. GORWOOD, B. BEAUFILS, J. ADES et autres. « Influence of the serotonin transporter gene polymorphism, cannabis and childhood sexual abuse on phenotype of bipolar disorder: a preliminary study », dans *Eur.Psychiatry*, vol. 25, 2010, p. 323-327.
979. BAETHGE, C., J. HENNEN, H. M. KHALSA, P. SALVATORE et autres. « Sequencing of substance use and affective morbidity in 166 first-episode bipolar I disorder patients », dans *Bipolar.Disord.*, vol. 10, 2008, p. 738-741.
980. MARTINEZ-GRAS, I., J. HOENICKA, G. PONCE, R. RODRIGUEZ-JIMENEZ et autres. « (AAT)_n repeat in the cannabinoid receptor gene, CNR1: association with schizophrenia in a Spanish population », dans *Eur.Arch.Psychiatry Clin.Neurosci.*, vol. 256, 2006, p. 437-441.
981. MONTELEONE, P., M. BIFULCO, G. MAINA, A. TORTORELLA et autres. « Investigation of CNR1 and FAAH endocannabinoid gene polymorphisms in bipolar disorder and major depression », dans *Pharmacol.Res.*, vol. 61, 2010, p. 400-404.
982. LAGERBERG, T. V., K. SUNDET, S. R. AMINOFF, A. O. BERG et autres. « Excessive cannabis use is associated with earlier age at onset in bipolar disorder », dans *Eur.Arch.Psychiatry Clin.Neurosci.*, vol. 261, 2011, p. 397-405.
983. BRAGA, R. J., K. E. BURDICK, P. DEROSSE et A. K. MALHOTRA. « Cognitive and clinical outcomes associated with cannabis use in patients with bipolar I disorder », dans *Psychiatry Res.*, vol. 200, 2012, p. 242-245.
984. ALLEBECK, P. « Cannabis and psychiatric syndrome », dans C. G. Nahas, K. M. Sutin, D. J. Harvey et S. Agurell, *Marihuana and medicine*, Totowa (New Jersey), Humana Press, 1999.
985. CASPARI, D. « Cannabis and schizophrenia: results of a follow-up study », dans *Eur.Arch.Psychiatry Clin.Neurosci.*, vol. 249, 1999, p. 45-49.
986. ZAMMIT, S., P. ALLEBECK, S. ANDREASSON, I. LUNDBERG et autres. « Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study », dans *BMJ*, vol. 325, 2002, p. 1199-1203.
987. ARSENEAULT, L., M. CANNON, R. POULTON, R. MURRAY et autres. « Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study », dans *BMJ*, vol. 325, 2002, p. 1212-1213.
988. ARSENEAULT, L., M. CANNON, J. WITTON et R. M. MURRAY. « Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence », dans *Br.J.Psychiatry*, vol. 184, 2004, p. 110-117.
989. DECOSTER, J., J. VAN OS, G. KENIS, C. HENQUET et autres. « Age at onset of psychotic disorder: cannabis, BDNF Val66Met, and sex-specific models of gene-environment interaction », dans *Am.J.Med.Genet.B Neuropsychiatr.Genet.*, vol. 156B, 2011, p. 363-369.

990. TUNBRIDGE, E. M., P. J. HARRISON et D. R. WEINBERGER. « Catechol-o-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val158Met and beyond », dans *Biol.Psychiatry*, vol. 60, 2006, p. 141-151.
991. MCINTOSH, A. M., B. J. BAIG, J. HALL, D. JOB et autres. « Relationship of catechol-O-methyltransferase variants to brain structure and function in a population at high risk of psychosis », dans *Biol.Psychiatry*, vol. 61, 2007, p. 1127-1134.
992. MIYAKE, N., J. THOMPSON, M. SKINBJERG et A. ABI-DARGHAM. « Presynaptic dopamine in schizophrenia », dans *CNS.Neurosci.Ther.*, vol. 17, 2011, p. 104-109.
993. FAN, J. B., C. S. ZHANG, N. F. GU, X. W. LI et autres. « Catechol-O-methyltransferase gene Val/Met functional polymorphism and risk of schizophrenia: a large-scale association study plus meta-analysis », dans *Biol.Psychiatry*, vol. 57, 2005, p. 139-144.
994. AYALEW, M., H. LE-NICULESCU, D. F. LEVEY, N. JAIN et autres. « Convergent functional genomics of schizophrenia: from comprehensive understanding to genetic risk prediction », dans *Mol.Psychiatry*, vol. 17, 2012, p. 887-905.
995. D'SOUZA, D. C., R. A. SEWELL et M. RANGANATHAN. « Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies », dans *Eur.Arch.Psychiatry Clin.Neurosci.*, vol. 259, 2009, p. 413-431.
996. CASTLE, D. J., et N. SOLOWIJ. « Acute and subacute psychomimetic effects of cannabis in humans », dans D. Castle et R. Murray, *Marijuana and madness*, Cambridge, Cambridge University Press, 2004.
997. FRIDBERG, D. J., J. M. VOLLMER, B. F. O'DONNELL et P. D. SKOSNIK. « Cannabis users differ from non-users on measures of personality and schizotypy », dans *Psychiatry Res.*, vol. 186, 2011, p. 46-52.
998. THOMPSON, G. R., H. ROSENKRANTZ, U. H. SCHAEPPPI et M. C. BRAUDE. « Comparison of acute oral toxicity of cannabinoids in rats, dogs and monkeys », dans *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, vol. 25, 1973, p. 363-372.
999. ROBSON, P. « Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids », dans *Br.J.Psychiatry*, vol. 178, 2001, p. 107-115.
1000. WEINSTEIN, A. M., et D. A. GORELICK. « Pharmacological treatment of cannabis dependence », dans *Curr.Pharm.Des.*, vol. 17, 2011, p. 1351-1358.