

Effets sur la santé de la consommation quotidienne ou quasi quotidienne à long terme de cannabis

FÉVRIER 2022

SYNTHÈSE DES CONNAISSANCES

AUTEURES

Axelle Marchand, M. Sc.
Direction de la santé environnementale,
au travail et de la toxicologie

Marie-Eve Levasseur, M. Sc.
Direction du développement des individus
et des communautés

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Christine Flageole, M. Sc.
François Gagnon, Ph. D.
Audrey Kamwa Ngne, M. Sc.
Direction du développement des individus
et des communautés

Sébastien Tessier
Bureau d'information et d'études en santé
des populations

SOUS LA COORDINATION DE

Thomas Paccalet, Ph. D.
Direction du développement des individus
et des communautés

RÉVISEURS

Pierre-Yves Tremblay, M. Sc.
Direction de la santé environnementale
et de la toxicologie
Institut national de santé publique du Québec

Réal Morin, M.D., M.B.A., FRCPC
Direction du développement des individus
et des communautés
Institut national de santé publique du Québec

Dave Saint-Amour, Ph. D.
Département de psychologie
Université du Québec à Montréal

Mathieu Morissette, Ph. D.
Département de médecine, Université Laval
Centre de recherche de l'Institut universitaire de
cardiologie et de pneumologie de Québec

Les réviseurs ont été conviés à apporter des commentaires sur la version préfinale de ce document et, en conséquence, n'ont pas révisé ni endossé le contenu final.

MISE EN PAGE

Sophie Michel, agente administrative
Institut national de santé publique du Québec

Les auteurs ainsi que les membres du comité scientifique et les réviseurs ont dûment rempli leurs déclarations d'intérêts et aucune situation à risque de conflits d'intérêts réels, apparents ou potentiels n'a été relevée.

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

Dépôt légal – 3^e trimestre 2022
Bibliothèque et Archives nationales du Québec
ISBN : 978-2-550-92365-7 (PDF)

© Gouvernement du Québec (2022)

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX	III
LISTE DES FIGURES	IV
LISTE DES SIGLES ET ACRONYMES	V
MESSAGES CLÉS	1
SOMMAIRE	2
1 INTRODUCTION	5
2 LE SYSTÈME ENDOCANNABINOÏDE : UN APERÇU	7
3 MÉTHODOLOGIE	9
3.1 Objectif.....	9
3.2 Stratégie de recherche	9
3.3 Analyse des études.....	10
3.4 Révision par les pairs.....	10
4 EFFETS À LA SANTÉ	11
4.1 Santé respiratoire	11
4.2 Santé cardiovasculaire	13
4.3 Santé cognitive.....	16
4.3.1 Performance cognitive.....	17
4.3.2 Fonction cérébrale.....	21
4.3.3 Structure cérébrale.....	22
4.4 Santé mentale.....	23
4.5 Santé reproductive.....	26
4.6 Cancer et immunité	28
4.7 Santé gastro-intestinale.....	30
4.8 Santé buccodentaire	31
4.9 Santé osseuse	32
5 LIMITES GÉNÉRALES À L'INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS	34
5.1 Définitions variables des usagers et caractérisation de la consommation inconsistante (fréquence, durée, dose, forme, mode et composition)	34
5.2 Devis méthodologiques variables.....	36

5.3	Peu de contrôle pour les facteurs de confusion potentiels.....	36
6	CONCLUSION.....	39
7	RÉFÉRENCES.....	41
ANNEXE 1	ÉLÉMENTS MÉTHODOLOGIQUES	51
ANNEXE 2	RÉSULTATS PRINCIPAUX	56

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Facteurs ayant un impact sur l'association entre la consommation chronique de cannabis et un effet santé donné*.....	40
Tableau 2	Tableau de preuves des revues de la littérature retenues	55
Tableau 3	Études incluses dans le volet santé respiratoire	56
Tableau 4	Études incluses dans le volet santé cardiovasculaire	56
Tableau 5	Études incluses dans le volet santé cognitive — section sur la performance cognitive	57
Tableau 6	Études incluses dans le volet santé cognitive — section sur la fonction cognitive	60
Tableau 7	Études incluses dans le volet santé cognitive — section sur la structure cérébrale	62
Tableau 8	Études incluses dans le volet santé mentale.....	63
Tableau 9	Études incluses dans le volet cancer et immunité.....	65
Tableau 10	Études incluses dans le volet santé gastro-intestinale.....	66
Tableau 11	Études incluses dans le volet santé buccodentaire	66
Tableau 12	Études incluses dans le volet santé osseuse	66

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Principales structures et fonctions du cerveau associées au système endocannabinoïde	16
Figure 2	Rôles du système endocannabinoïde sur les organes reproducteurs.....	26
Figure 3	Influence de la dose et de la fréquence de consommation sur les concentrations sanguines de cannabinoïdes.....	35

LISTE DES SIGLES ET ACRONYMES

2-AG	2-arachidonoylglycerol
AEA	Anandamide
AVC	Accident vasculaire cérébral
AQNP	Association québécoise des neuropsychologues
CB1R	Récepteur cannabinoïde de type 1
CB2R	Récepteur cannabinoïde de type 2
CBD	Cannabidiol
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
COMT	Gène codant pour catéchol-O-méthyltransférase
CVF	Capacité vitale forcée
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5 ^e édition
ECAD	Enquête canadienne sur l'alcool et les drogues
ENC	Enquête nationale sur le cannabis
EQC	Enquête québécoise sur le cannabis
FAAH	Hydrolase d'amide d'acide gras
GABA	Acide gamma-aminobutyrique
IMC	Indice de masse corporelle
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
IRM	Imagerie par résonance magnétique
MAGL	Lipase monoacylglycérol
MMN	<i>Mismatch negativity</i>

MPOC	Maladie pulmonaire obstructive chronique
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NASEM	National Academies of Science, Engineering and Medicine
OMS	Organisation mondiale de la Santé
QI	Quotient intellectuel
SHC	Syndrome d'hyperémèse cannabinoïde
TCTG	Tumeur des cellules germinales testiculaires
THC	Delta-9-tetrahydrocannabinol
TRPV1	<i>Transient receptor potential cation channel subfamily V member 1</i>
VEMS1	Volume expiratoire maximal en une seconde
WHO	World Health Organization

MESSAGES CLÉS

Ce document traite des effets sur la santé de la consommation régulière et à long terme du cannabis. Il fournit aux intervenants des milieux cliniques et communautaires ainsi qu'aux intervenants de santé publique et autres personnes intéressées par le sujet, des informations actualisées sur les effets d'une consommation quotidienne ou quasi quotidienne de cannabis.

- La consommation régulière de cannabis est associée à un risque accru de problèmes de santé tels que des symptômes respiratoires, des maladies parodontales, une augmentation des symptômes dépressifs et de l'anxiété, des dysrythmies cardiaques, des vomissements cycliques et une augmentation du risque pour un sous-type de cancer des testicules. Ont également été relevés une diminution de la performance pour certains domaines cognitifs, des altérations fonctionnelles et structurelles au cerveau et un risque accru de développer un trouble d'usage du cannabis. Enfin, certaines études ont observé qu'un infarctus du myocarde, des maladies respiratoires ou une première psychose pouvaient survenir chez des sujets en moyenne plus jeunes parmi les usagers réguliers de cannabis en comparaison à la population générale.
- Certains de ces effets ne sont pas permanents et pourraient être au moins partiellement réversibles à la suite d'un arrêt de la consommation. Cependant, même dans ce dernier cas, le temps nécessaire pour la dissipation des effets est dépendant du système touché et de différentes caractéristiques liées à la consommation de cannabis, comme l'âge d'initiation de l'usage régulier, la fréquence de la consommation et la durée d'usage. La dissipation des effets peut donc s'étendre de quelques semaines à plusieurs années.
- Certaines caractéristiques de la consommation de cannabis sont liées à l'occurrence des effets sur la santé. Par exemple, l'âge d'initiation au cannabis est un facteur prédictif important des effets sur la santé puisque plusieurs systèmes du corps humain se développent jusqu'au début de l'âge adulte. La fréquence d'usage influence aussi l'association entre la consommation de cannabis et la survenue de plusieurs effets sur la santé. Le rôle de la durée d'usage n'est pas suffisamment évalué à travers les études, et les effets à très long terme ne sont pas encore bien connus. Le rôle du mode de consommation devrait être exploré.
- L'interprétation des résultats issus de la littérature est souvent limitée par la qualité variable et souvent faible des études. Les études transversales, les plus nombreuses répertoriées, révèlent des associations entre des variables, mais ne permettent pas d'établir des liens de causalité. La grande variabilité des caractéristiques de la consommation de cannabis et la consommation d'autres substances compliquent l'analyse et limitent la portée des conclusions.

SOMMAIRE

Les consommateurs quotidiens ou quasi quotidiens de cannabis constituent un groupe non négligeable d'usagers. Selon l'Enquête québécoise sur le cannabis de 2021, 41 % des usagers de cannabis de 15 ans et plus consommeraient du cannabis quotidiennement (15 %) ou régulièrement (26 %, de un à six jours par semaine) (ISQ, 2021). La fréquence et la durée de cet usage, de même que le maintien dans le temps d'une telle fréquence de consommation fait en sorte que ces individus s'exposent à des risques plus importants pour leur santé.

En 2017, le National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (NASEM) dressait un portrait exhaustif des effets sur la santé associés à la consommation de cannabis. Bien que cette revue permette d'apprécier le niveau de la preuve pour plusieurs effets, elle ne permet pas d'évaluer spécifiquement le rôle de la fréquence et de la durée de consommation sur le risque de survenue de tous ces effets. Dans le but de mettre à jour l'état des connaissances sur les impacts sanitaires d'une exposition quotidienne ou quasi quotidienne de cannabis à travers une littérature abondante, une revue des revues de littératures publiées après la parution du rapport du NASEM a été effectuée. Les résultats obtenus couvrent la santé cognitive, mentale, cardiovasculaire, respiratoire, buccodentaire, gastro-intestinale, reproductive, osseuse et les risques de cancer pour certains organes.

La santé cognitive représente un des domaines les plus documentés dans la littérature sur les effets à long terme de la consommation régulière de cannabis. En ce qui concerne la performance cognitive, soit la capacité à réaliser des tâches faisant appel à différents domaines cognitifs, une association est relevée entre la consommation régulière de cannabis et une diminution de la performance dans les domaines suivants : l'apprentissage et la mémoire, les fonctions exécutives, l'attention et l'intelligence (QI). Les adolescents et les jeunes adultes sont généralement plus affectés que les usagers réguliers adultes. Il est souvent suggéré que l'absence d'effets sur la performance cognitive dans certaines études puisse être en partie attribuable au développement de mécanismes de compensation chez les usagers. Les études portant sur la fonction cognitive soutiennent cette hypothèse puisque les usagers montrent des patrons d'activation différents des non-usagers lorsqu'ils réalisent une tâche cognitive. Les différences cognitives pourraient également être le résultat d'altérations de la structure du cerveau.

Du côté de la santé mentale, plusieurs études soutiennent l'association entre la consommation régulière de cannabis et un risque accru de psychose. La fréquence de consommation et la teneur en THC sont identifiées comme des facteurs importants, ce qui souligne un effet probable dose-dépendant. La consommation fréquente de cannabis est également associée à un risque plus important de dépendance. Les effets de la consommation régulière de cannabis sur la dépression et l'anxiété apparaissent davantage concluants lorsque cette consommation est importante (quotidienne ou quasi quotidienne) et amorcée à l'adolescence.

En ce qui concerne la santé cardiovasculaire, l'usage fréquent de cannabis augmenterait le risque d'infarctus du myocarde dans une population relativement jeune (18-44 ans). Un usage chronique est également associé à un risque accru de dysrythmies cardiaques.

La prévalence élevée d'usage de tabac chez les consommateurs de cannabis ne permet pas toujours de juger des effets spécifiques du cannabis sur la santé respiratoire, leurs effets étant potentiellement additifs. La consommation chronique de cannabis est tout de même associée à des symptômes respiratoires tels que la toux, une production accrue de mucus, une respiration sifflante et une dyspnée. Une incidence plus élevée de maladies respiratoires chroniques n'est pas observée, mais les consommateurs réguliers de cannabis atteints de ces maladies seraient en moyenne plus jeunes que les non-consommateurs affectés.

Fumer fréquemment du cannabis est associé à un risque accru de maladies des gencives. La consommation fréquente de doses importantes de cannabis est aussi associée au syndrome d'hyperémèse cannabinoïde, une condition qui cause des nausées et des vomissements répétés, mais encore relativement rare.

Sur le plan de la santé reproductive, aucune revue de qualité suffisante n'a été retenue, mais des études suggèrent que la consommation chronique de cannabis pourrait avoir des effets délétères sur la qualité du sperme et la régulation d'hormones sexuelles, ce qui pourrait avoir des conséquences négatives sur la fécondation et l'implantation de l'embryon, entre autres. Trop peu d'études ont été réalisées sur cet aspect, alors qu'une grande proportion des consommateurs de cannabis est en âge de procréer.

Le risque pour un sous-type de cancer des testicules est le seul effet oncologique relevé en lien avec la consommation chronique à long terme de cannabis. Le temps de latence entre l'exposition et la détection d'un cancer, qui s'étend généralement sur de nombreuses années ou décennies, de même que la présence de plusieurs molécules issues du cannabis, dont certaines ont démontré des effets antitumoraux, sont des facteurs qui pourraient expliquer l'absence de résultats concluants pour d'autres cancers. Ces résultats pourraient évoluer avec le temps et selon les produits existants.

En ce qui a trait aux éléments qui limitent l'interprétation des résultats, peu d'études documentent adéquatement les différentes caractéristiques de la consommation de cannabis. Ces paramètres sont pourtant essentiels pour bien comprendre la relation entre la consommation de cannabis et la survenue d'effets à long terme. En premier lieu, il importe de documenter la période d'abstinence depuis la dernière consommation dans les études visant à déterminer les effets à long terme. En effet, une grande majorité des symptômes rapportés peuvent se résorber au moins en partie lors d'un arrêt de consommation sur une période prolongée. Une consommation régulière de cannabis amorcée à l'adolescence, alors que les

différents organes sont en développement, notamment le cerveau, a plus de chance d'altérer des structures de l'organisme. Les effets engendrés sont alors moins susceptibles de se résorber rapidement, et certains pourraient prendre des années à disparaître. Certains organes pourraient être affectés de façon permanente. La consommation régulière de cannabis amorcée après la période de développement est moins susceptible d'entraîner des changements structuraux importants et irréversibles.

En second lieu, la fréquence de consommation et la quantité de cannabis consommée (ou la teneur en THC) sont généralement reconnus comme des facteurs affectant l'ampleur des effets sur la santé. La manifestation de ces derniers pourrait être le résultat d'une diminution de la disponibilité des récepteurs CB1, les récepteurs du système endocannabinoïde auxquels se lie principalement le THC, soit par une régulation à la baisse des récepteurs ou par leur saturation. Une saturation peut survenir lorsque l'organisme ne dispose pas de suffisamment de temps pour éliminer le THC avant la dose suivante, d'où l'importance de la fréquence de consommation et de la quantité consommée.

La notion de la durée de consommation, en nombre d'années, est moins souvent étudiée, notamment en raison de la difficulté de documenter l'évolution de la consommation au fil du temps. Cela limite donc la possibilité de comparer les usagers et peut rendre complexe l'évaluation des effets à long terme.

Certaines études suggèrent également un effet modérateur du CBD sur les effets aigus et chroniques du THC. On trouve des produits du cannabis avec une teneur de plus en plus élevée en THC et faible en CBD. L'usage régulier de ces produits pourrait accentuer certains des effets répertoriés et en provoquer de nouveaux. De nouvelles méthodes de production de cannabinoïdes normalement présents à l'état de trace dans les plants de cannabis pourraient également modifier la nature et l'intensité des effets sur la santé à long terme engendrés par la consommation de différents produits du cannabis. Le rôle de la nature des produits du cannabis et des différents modes de consommation devrait faire l'objet d'études.

En plus des paramètres de consommation, les études ne permettent pas toujours de prendre en compte les différents facteurs de risque et de confusion, comme l'usage concomitant d'autres substances. Les études futures devraient aussi s'affairer à mieux distinguer les causes des conséquences. Ces distinctions permettront de mieux orienter les pistes d'actions pour protéger la santé des consommateurs.

1 INTRODUCTION



Le cannabis est une plante qui contient plusieurs centaines de composés dont les proportions peuvent varier largement entre les différentes souches cultivées. Bien qu'elle soit connue depuis des millénaires, plusieurs incertitudes demeurent quant aux effets à long terme de sa consommation sur la santé. Son statut illégal a longtemps entravé la recherche dans ce domaine.

Cette tendance tend à s'inverser désormais grâce à la légalisation du cannabis à des fins non médicales au Canada et dans plusieurs États américains, bien que plusieurs barrières à la recherche demeurent. Le développement de l'industrie du cannabis nous permet d'assister à une explosion de la diversité de l'offre de produits dérivés du cannabis : des produits à inhaler, à vaporiser, à manger, à boire, à appliquer sur la peau. Cette diversité et l'accessibilité des produits du cannabis contribuent à sa popularité, mais risquent de participer à une banalisation de la consommation de cannabis et des effets associés sur la santé.

Selon Callaghan et collab. (2019) qui ont analysé les données de l'Enquête nationale sur le cannabis (ENC) de 2018, environ 66 % du volume de cannabis consommé au Canada serait utilisé par environ 10 % des consommateurs. Aux États-Unis, des données disponibles sur la consommation de cannabis suggèrent qu'approximativement 80 % du cannabis serait consommé par environ 20 % des usagers, soit les usagers quotidiens et quasi quotidiens (Caulkins & Kilborn, 2020). Selon les données de l'Enquête canadienne sur le cannabis (ECC) de 2020, environ le quart des consommateurs canadiens a rapporté avoir consommé de façon quotidienne (18 %) ou quasi quotidienne (7 % de cinq à six jours par semaine) au cours des douze derniers mois (ECC, 2020). Au Québec, l'enquête québécoise sur le cannabis (EQC) de 2021 indique que 15 % des consommateurs de cannabis l'ont fait sur une base quotidienne et 26 % sur une base régulière (de un à six jours par semaine) dans les douze derniers mois (EQC, 2021).

Ces données montrent que la consommation fréquente de cannabis touche une proportion non négligeable de la population alors que les effets à long terme d'une consommation soutenue dans le temps demeurent insuffisamment documentés. Les quelques effets rapportés dans la plus récente revue de la National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (NASSEM) (2017) s'appuient sur des études parfois contradictoires, méthodologiquement incomplètes ou s'appuyant sur des données trop peu nombreuses. Le rôle de la durée et de la fréquence d'usage n'est pas non plus abordé de manière spécifique.

Puisque les usagers qui consomment sur une base fréquente s'exposent davantage aux risques associés à la consommation de cannabis, il apparaît important de documenter les effets sur la santé pouvant découler d'une consommation à long terme, et ce, dans une perspective de prévention et de réduction des méfaits. L'objectif du présent document est donc d'effectuer une synthèse de la littérature scientifique sur ces effets.

Le document est divisé en plusieurs sections présentant différents aspects de la santé physique et mentale, et les effets relevés sur ceux-ci. Sont ainsi présentés les effets sur la santé respiratoire, vasculaire et cardiométabolique, la santé cognitive et mentale, puis la santé reproductive, immunologique, gastro-intestinale, buccodentaire et osseuse, ainsi que les risques de cancers. Chaque section décrit d'abord les concepts biologiques, toxicologiques ou techniques nécessaires à la compréhension des résultats présentés par la suite ( INFOBULLE). La quantité importante de données pour chaque système couvert par la présente recherche nécessite la présentation d'une discussion propre à chaque catégorie d'effets. Ainsi, chaque section se conclut par les éléments d'intérêt à retenir et compare l'évolution des preuves scientifiques depuis la parution du dernier rapport du NASEM (2017) sur l'état des connaissances quant aux effets du cannabis sur la santé ( EN BREF). Les limites de la recherche et des études retenues sont également présentées avant de faire état des principales conclusions de la synthèse.

2 LE SYSTÈME ENDOCANNABINOÏDE : UN APERÇU

Les phytocannabinoïdes sont parmi les différents composés qui constituent le plant de cannabis. Ils sont responsables de plusieurs effets pharmacologiques associés à la consommation de cannabis, dont l'effet euphorisant du Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC). Le THC et le cannabidiol (CBD) sont les phytocannabinoïdes les plus connus, principalement parce que leurs concentrations relatives sont généralement plus importantes dans les plants de cannabis que les autres phytocannabinoïdes.

Des molécules endogènes (c.-à-d. produites par le corps) analogues aux phytocannabinoïdes ont été identifiées chez l'humain et sont appelées endocannabinoïdes. La découverte du système endocannabinoïde est relativement récente et, par conséquent, l'ensemble des mécanismes impliqués dans le fonctionnement de ce système n'a pas encore été complètement élucidé. Ce système est principalement constitué d'endocannabinoïdes — des enzymes/protéines responsables de leur biosynthèse et de leur dégradation — et de leurs récepteurs associés, largement distribués dans tout l'organisme (Svíženská et collab., 2008), bien que la concentration de différents types de récepteurs, soit de type 1 (CB1) et de type 2 (CB2), varie entre les organes et systèmes.

Dans le cadre de la consommation de cannabis, le système endocannabinoïde est d'un intérêt particulier puisque c'est majoritairement par ce système que les phytocannabinoïdes exercent leurs effets biologiques. Chaque phytocannabinoïde possède une affinité variable pour les différents récepteurs du système endocannabinoïde (Husni et collab., 2014) et donc un potentiel différent quant à la nature et l'importance des effets qu'il peut produire dans un organisme. Puisque le rôle principal du système endocannabinoïde est de maintenir l'homéostasie (l'état à l'équilibre) des différents systèmes endogènes (Pagotto et collab., 2006), il est attendu que les phytocannabinoïdes puissent engendrer des effets physiologiques pouvant altérer le fonctionnement des organes et affecter la santé, selon leur nature et leur concentration.

Dans le cerveau, les endocannabinoïdes N-arachidonoyéthanolamine (AEA) et 2-arachidonoyl glycérol (2-AG) sont synthétisés à même les phospholipides de la membrane cellulaire du neurone post-synaptique et dégradés par les enzymes hydrolase d'amide d'acide gras (FAAH) et monoacylglycérol lipase (MAGL) respectivement. Les endocannabinoïdes peuvent se lier aux récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2. L'activation des récepteurs CB1 au niveau présynaptique provoque l'inhibition de la libération des neurotransmetteurs (glutamate, GABA, dopamine, etc.) (Zou & Kumar, 2018).

L'activation des récepteurs CB2 se traduit plutôt par des effets immunosuppresseurs comme l'inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires. Les récepteurs CB2 se situeraient surtout du côté post-synaptique des neurones, suggérant un rôle opposé à celui des

récepteurs CB1 dans la régulation des neurotransmetteurs. Leur expression dans le système nerveux central est bien inférieure à celle des récepteurs CB1, suggérant une implication moindre des récepteurs CB2 dans des conditions physiologiques normales (Roche & Finn, 2010). Sous certaines conditions pathologiques (trouble d'usage d'une substance, anxiété, etc.), l'expression des récepteurs CB2 peut être augmentée dans le cerveau, reflétant son implication possible dans certains désordres neurologiques et psychiatriques. Les endocannabinoïdes peuvent également se lier à d'autres récepteurs. AEA peut interagir avec les canaux TRPV1 et des concentrations importantes peuvent l'amener à interagir avec des molécules qui interviennent dans le contrôle de plusieurs fonctions, comme la glycémie, le métabolisme des lipides, le tonus vasculaire ou l'inflammation. D'autres récepteurs semblables pouvant être activés par les cannabinoïdes ont également été identifiés et, dans certains systèmes, l'activation de ces récepteurs peut se traduire par des effets physiologiques opposés à ceux découlant de l'activation des récepteurs CB1 (Zou & Kumar, 2018).

Le THC peut se lier aux récepteurs CB1 et CB2, mais possède une plus grande affinité pour les premiers (Husni et collab., 2014). Le CBD ne présente pas d'affinité particulière pour aucun de ces récepteurs, mais peut agir comme antagoniste de ces récepteurs en présence de THC et peut interagir avec d'autres composantes du système endocannabinoïde comme TRPV1 (Vuckovic et collab., 2018). Les mécanismes par lesquels opère le CBD pour produire ses effets sont encore sous investigation.

Des quantités importantes ou encore un usage fréquent de cannabis avec une durée d'abstinence inférieure au temps requis pour éliminer les cannabinoïdes entre deux épisodes de consommation peuvent provoquer une saturation des récepteurs CB1. Le THC se lie de préférence à ces récepteurs, mais lorsque ceux-ci sont tous occupés, il est possible qu'il se lie à d'autres récepteurs ou composantes du système endocannabinoïde. Puisque l'activation de ces autres récepteurs peut mener à des effets opposés à ceux associés à l'activation des récepteurs CB1 (Iannotti & Marzo, 2021), les effets sur la santé pourraient différer de ceux observés lors d'une exposition aiguë à dose modérée. La quantité de cannabis consommée, la concentration en cannabinoïdes et la fréquence de consommation sont donc des paramètres importants à considérer dans la survenue d'effets suivant une consommation régulière de cannabis. La période d'abstinence quant à elle peut permettre d'évaluer la persistance des effets relevés sur la santé (effets résiduels d'une exposition aiguë ou effet persistant). Ainsi, il est important de considérer les caractéristiques de la consommation d'un individu lors de l'évaluation des effets du cannabis sur la santé.

3 MÉTHODOLOGIE

3.1 Objectif

L'objectif du présent document est de présenter une synthèse de la littérature scientifique sur les effets à long terme sur la santé d'une consommation quotidienne ou quasi quotidienne de cannabis. Il se veut une publication complète quant aux effets sur la santé physique et psychologique individuelle. Les impacts sociaux ou plus indirects tels que les effets sur le parcours scolaire, la violence, les accidents de la route, etc. n'y sont donc pas abordés.

3.2 Stratégie de recherche

Une revue de littérature méthodologiquement rigoureuse sur la question des effets sur la santé du cannabis a été réalisée par la National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (NASEM) et publiée en 2017. Le comité de rédaction du NASEM a exploré un ensemble d'études disponibles entre janvier 1999 et août 2016. Puisque la littérature à propos des effets du cannabis sur la santé a connu un essor important depuis, la stratégie de recherche pour la présente revue de littérature a été orientée de manière à prioriser l'analyse des revues systématiques et des revues narratives de qualité suffisante (répondant aux critères d'inclusion/d'exclusion) publiées après le rapport du NASEM, soit de 2016 à 2021.



La stratégie de recherche a été développée avec l'aide des ressources professionnelles du service de documentation de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Trois concepts ont été développés pour la stratégie, soit « cannabis », « effets santé » et « durée/fréquence ». Les termes et mots-clés utilisés sont présentés à l'annexe 1. Les termes de durée et de fréquence d'usage sont inclus dans un même concept pour diverses raisons. D'une part, en ce qui concerne la fréquence d'usage, il importe de relever la variabilité des définitions retrouvées dans la littérature. Alors que la définition d'un usage quotidien est sans ambiguïté, les définitions d'un usage quasi quotidien, régulier, fréquent ou chronique varient grandement. Aux fins d'interprétation des résultats de la présente revue, il a été déterminé que la consommation quasi quotidienne est comprise comme une consommation de cannabis sur plus de trois jours par semaine, peu importe le nombre d'épisodes de consommation par jour et la quantité consommée par épisode ou par jour de consommation. Afin de ne pas négliger des résultats pertinents, les notions d'usage fréquent, chronique ou régulier ont tout de même été jugées comme un critère suffisant pour retenir un article. D'autre part, en ce qui concerne la durée de consommation, un usage considéré à long terme est difficile à définir de manière uniforme. Ce concept est surtout utile pour distinguer les effets aigus des effets chroniques associés à la consommation de cannabis. Dans cette optique, la notion de consommation à long terme dans le présent document réfère à une consommation régulière sur une période supérieure à un an. L'inclusion d'un large éventail de durées permet de mieux apprécier l'impact

de la durée de consommation régulière sur la nature et l'ampleur des effets sur la santé qui en découlent. À noter que peu d'études de qualité couvrent des périodes supérieures à dix ans. Enfin, les revues consultées ne rapportaient pas systématiquement les définitions employées dans toutes les études primaires examinées.

La recherche a été lancée le 26 janvier 2021 et a permis d'obtenir 461 articles après dédoublement. Les critères d'inclusion et d'exclusion et le diagramme de sélection des articles sont présentés à l'annexe 1. Ultiment, 75 documents ont été conservés aux fins du présent document.

3.3 Analyse des études

Pour chaque étude respectant les critères d'inclusion, plusieurs éléments clés ont été colligés dans un tableau d'extraction. Une attention particulière est notamment accordée à l'impact de différents facteurs sur les effets rapportés tels que l'âge, le sexe biologique, la génétique des consommateurs, la forme et la composition des produits du cannabis et les paramètres de consommation (voie d'absorption, fréquence, dose, etc.), et ce, lorsque ces informations sont disponibles. Plusieurs des critères de cette grille sont inspirés de la grille AMSTAR-2 pour les revues systématiques. Les différentes informations colligées sont présentées à l'annexe 1.

Les articles ont par la suite été regroupés et présentés dans chacune des sections correspondant aux différents systèmes affectés (section 4). Pour chaque regroupement, une introduction ( INFOBULLE) permet de mieux comprendre le rôle du système endocannabinoïde, ainsi que des notions générales de biologie, de toxicologie ou techniques au besoin. Les résultats sont ensuite présentés de façon à résumer brièvement chacune des revues retenues avant d'être interprétés et comparés aux conclusions de la revue du NASEM (2017) dans une discussion propre à chaque système. Un encadré ( EN BREF) a été placé à la fin de chaque sous-section afin de dégager clairement les constats de la synthèse. Les limites spécifiques aux études analysées sont également abordées dans les discussions. Cependant, des limites plus générales sont rapportées dans une section distincte (section 5) puisqu'elles sont relativement nombreuses et redondantes entre les études.

3.4 Révision par les pairs

En conformité avec le Cadre de référence sur la révision par les pairs des publications scientifiques de l'INSPQ, une version préfinale du rapport a été soumise à des réviseurs externes. En prenant appui sur la grille institutionnelle (Institut national de santé publique du Québec, 2020), les réviseurs ont été conviés à valider l'exactitude du contenu du rapport, la pertinence des méthodes utilisées et le caractère approprié des conclusions et des pistes d'action proposées.

4 EFFETS À LA SANTÉ

4.1 Santé respiratoire

INFOBULLE

Les récepteurs CB1 et CB2 sont majoritairement retrouvés dans les voies respiratoires sur les cellules immunitaires, ce qui confère un possible rôle au système endocannabinoïde dans la pathophysiologie de certaines maladies respiratoires ou infections. Les endocannabinoïdes joueraient également un rôle dans la réponse des voies respiratoires (bronchoconstriction et bronchodilatation) face à un stimulus (Bozkurt, 2019).

Fumer le cannabis demeure le principal mode de consommation du cannabis à ce jour (EQC, 2021). En effet, 85 % des Québécois de 15 ans et plus ayant consommé du cannabis en 2019 ont mentionné en avoir fumé (EQC, 2021). Cette voie d'exposition justifie la pertinence d'évaluer les effets du cannabis sur la santé respiratoire. La présente revue de la littérature a permis de retenir cinq revues concernant les effets respiratoires (tableau 3, annexe 2). Les effets associés à la consommation de cannabis rapportés sont une augmentation des symptômes respiratoires (Ghasemiesfe et collab., 2018; Meehan-Atrash et collab., 2019; Ribeiro et Ind, 2016; Underner et collab., 2020), le développement de maladies respiratoires (Underner et collab., 2018) et des changements de la fonction pulmonaire (Ghasemiesfe et collab., 2018; Ribeiro et Ind, 2016; Underner et collab., 2020).

Une présence plus importante de symptômes respiratoires est relevée chez les usagers réguliers de cannabis comparativement aux non-consommateurs. Parmi les symptômes rapportés se trouvent la toux, une production accrue de mucus, une respiration sifflante, une dyspnée et un noircissement des cordes vocales (une seule étude originale rapportée dans une revue pour ce dernier effet en date du 26 janvier 2021). Le lien entre ces symptômes et les paramètres de la consommation, identifié par trois revues sur le sujet, ne fait pas l'unanimité : deux revues suggèrent un effet de la fréquence (Ghasemiesfe et collab., 2018; Meehan-Atrash et collab., 2019) alors que la troisième suggère plutôt un lien avec la quantité achetée par mois et l'intensité du *high* (Ribeiro et Ind, 2016). La majorité de ces symptômes s'estomperaient suivant l'arrêt de la consommation.

Pour ce qui est des maladies respiratoires, bien qu'il ne soit pas possible d'associer le risque de survenue de celles-ci à la consommation de cannabis, l'usage de cette substance semble tout de même précipiter l'âge de survenue de certaines maladies respiratoires telles que l'emphysème ou d'un pneumothorax spontané. De plus, certaines données suggèrent également une gravité plus importante de ces conditions chez les usagers de cannabis comparativement aux non-usagers.

En ce qui a trait à la fonction pulmonaire, une diminution du ratio $VEMS_1/CVF^1$ est rapportée. Cet indicateur est d'intérêt puisqu'un changement dans ce ratio peut être associé au développement de certaines complications comme la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC). Le changement plus généralement observé pour le ratio $VEMS_1/CVF$ serait attribuable à une augmentation de CVF plutôt qu'à une diminution de $VEMS_1$. Ce changement serait attribuable à un effet bronchodilatateur du cannabis sur les petites voies respiratoires. Cet effet est intéressant, puisqu'il est différent de celui occasionné par le tabac, le tabac diminuant le ratio $VEMS_1/CVF$ en affectant négativement la valeur de $VEMS_1$ (Fletcher et Peto, 1977). Cette différence pourrait expliquer pourquoi, malgré une diminution du ratio $VEMS_1/CVF$, aucune association entre la consommation chronique de cannabis et le développement de MPOC n'a été observée.

En accord avec ces résultats, la revue du NASEM a conclu que l'usage à long terme de cannabis fumé est associé à des symptômes respiratoires plus importants et des épisodes plus fréquents de bronchite chronique (évidence substantielle) (NASEM, 2017). Les auteurs relèvent également une évidence modérée pour une augmentation de la capacité vitale forcée lorsque le cannabis est fumé. Les résultats ont été jugés peu concluants pour ce qui est de l'asthme, de la MPOC ou de la diminution de la fonction pulmonaire (NASEM, 2017).

Pour ce qui est des mécanismes impliqués, des changements dans la réponse immunitaire (Underner et collab., 2020) au niveau de l'arbre respiratoire pourraient être à l'origine du développement ou de l'exacerbation de symptômes respiratoires, d'infections, d'asthme ou de la gravité de certaines maladies respiratoires. Dans les revues retenues, il est fréquemment rapporté que les usagers de cannabis exclusifs, c'est-à-dire ceux qui ne fument pas de tabac, sont rares. Il est donc difficile de départager la part des effets attribuables au tabac de ceux du cannabis. Cependant, un effet additif de l'usage concomitant des deux substances est rapporté tant pour les symptômes respiratoires que pour les maladies pulmonaires investiguées. En effet, la fumée de tabac et de cannabis présente certaines similitudes et contient beaucoup de produits chimiques et de particules fines ayant des effets nocifs reconnus sur la santé pulmonaire (Moir et collab., 2008). Toutefois, les particularités propres à la fumée de cannabis, notamment en raison de la présence de cannabinoïdes et de terpènes, pourraient entraîner des effets respiratoires différents de ceux du tabac ce qui justifie l'importance de réaliser des études chez les consommateurs exclusifs de cannabis.

¹ Le $VEMS_1$ correspond au volume expiratoire forcé en une seconde, alors que le CVF correspond à la capacité vitale forcée.



EN BREF

- Des symptômes respiratoires tels que la toux, une production accrue de mucus, une respiration sifflante et une dyspnée seraient associés à la consommation chronique de cannabis fumé.
- Les données, et par conséquent les preuves, sont insuffisantes pour évaluer le risque de développer une maladie respiratoire telle que l'emphysème. Cependant, certaines études suggèrent que ces affections surviennent chez des individus en moyenne plus jeunes pour les usagers de cannabis comparativement aux non-usagers. La consommation de cannabis à long terme est aussi associée à un nombre plus élevé d'épisodes de bronchite chronique.
- La co-consommation de tabac est largement répandue chez les usagers de cannabis et limite l'évaluation des effets engendrés par le cannabis exclusivement. Les effets du tabac et du cannabis sur les symptômes respiratoires sont potentiellement additifs.

4.2 Santé cardiovasculaire



INFOBULLE

Au niveau du cœur, l'activation des récepteurs CB1 est liée à une augmentation du rythme cardiaque et la vasoconstriction des vaisseaux sanguins. Les récepteurs CB2 de ce système jouent principalement un rôle au niveau des cellules immunitaires et leur activation se traduit par une réduction de la réponse inflammatoire, alors que l'activation des récepteurs CB1 peut l'aggraver. Les effets aigus engendrés par l'activation des récepteurs CB1 pourraient contribuer à la pathophysiologie de maladies cardiovasculaires (Pacher et collab., 2018).

Parmi les trois revues retenues pour la présente synthèse (tableau 4, annexe 2), une porte sur le syndrome coronarien aigu (Richards et collab., 2019), une autre porte sur les dysrythmies cardiaques (Richards et collab., 2020) et la troisième traite du risque de maladies cardiovasculaires (Jouanjus et collab., 2017).

Dans leur revue, Richards et collab. (2019) ont voulu évaluer les effets de la consommation de cannabis sur le syndrome coronarien aigu. Leur définition inclut les douleurs à la poitrine, l'angine de poitrine, l'angine instable, l'infarctus du myocarde, l'ischémie myocardique et l'arrêt cardiaque.

Bien que certaines études rapportées soulèvent l'existence d'associations entre la consommation de cannabis et des conséquences sur le système cardiovasculaire, très peu de ces études permettent de mettre en évidence le rôle d'une consommation chronique dans la survenue de ces effets. Pour plusieurs des affections, le nombre d'études primaires soutenant les conclusions reste limité (moins de cinq). Si le risque d'infarctus du myocarde semble présenter un lien temporel avec la consommation de cannabis, l'impact de la fréquence et de la durée de consommation n'est pas relevé. D'autres effets négatifs comme la survenue d'un AVC ou une dysrythmie cardiaque sont également relevés dans plusieurs études. Cependant, le rôle de l'historique de consommation est encore une fois rarement évalué, puisqu'on compare généralement des usagers et des non-usagers plutôt que des catégories d'usagers basées sur la fréquence d'usage ou la dose par période donnée. Dans la revue de Richards et al. (Richards et collab., 2020), les deux études ayant considéré le rôle de l'usage chronique rapportent une augmentation du risque de dysrythmies cardiaques pour ce type d'usagers. Une tendance qui semble se dégager des études est le diagnostic de certaines complications cardiovasculaires chez une population relativement jeune (Richards et collab., 2020). Une étude récente indique d'ailleurs que l'usage fréquent de cannabis (> 4 jours/mois) dans les 30 derniers jours est associé à un risque 2,3 fois plus important d'infarctus du myocarde chez des adultes de 18-44 ans, les usagers moins fréquents présentant tout de même un risque 1,5 fois plus élevé que les non-usagers (Ladha et collab., 2021). Une autre étude récente a aussi rapporté que les individus hospitalisés pour une cardiomyopathie de stress et consommateurs de cannabis étaient plus jeunes (44 ± 14 vs 66 ± 13 ans), tout en présentant une plus faible prévalence de facteurs de risque cardiovasculaire que les non-consommateurs (Modi et collab., 2021).

En ce qui concerne les mécanismes d'action impliqués, une association entre la consommation régulière et importante de cannabis et une sténose intracrânienne multifocale suggère que cette affection puisse être une cause importante d'AVC ischémique chez de jeunes individus (Wolff et collab., 2011). Le cannabis peut provoquer la tachycardie et l'hypertension en activant le système nerveux sympathique et en inhibant le système nerveux parasympathique. Il s'agit du mécanisme principal associé à la provocation du syndrome coronarien aigu engendré par la demande accrue en oxygène du myocarde. Si le cannabis est fumé, cet effet peut être encore plus marqué puisque cette pratique entraîne des niveaux de carboxyhémoglobine plus élevés que pour la consommation de cigarettes (tabac) (dans Richards et collab., 2019). D'autres mécanismes impliquant les récepteurs cannabinoïdes ont aussi été proposés pour les effets cardiovasculaires. Il est rapporté que pour des doses plus importantes de THC ou un usage chronique, le système sympathique est inhibé et le parasympathique activé, ce qui entraîne une bradycardie alors que les effets aigus du THC se traduisent généralement par une tachycardie. Un effet protecteur du CBD contre l'ischémie cérébrale est rapporté dans deux études récentes (Landucci et collab., 2021; Meyer et collab., 2021), ce qui souligne l'importance de tenir compte de la composition des produits du cannabis dans l'analyse de ses effets sur la santé.

La revue du NASEM concluait en 2017 à une évidence limitée d'une association entre l'usage de cannabis et une augmentation du risque d'AVC ischémique ou hémorragique et le risque d'infarctus du myocarde pour un usage aigu (NASEM, 2017). Selon les résultats obtenus dans la présente revue, il semble donc que cette association ait plus de chance de s'avérer significative lorsque les études prennent en compte la fréquence et la dose de consommation.

La revue du NASEM conclut également à une évidence limitée pour une association entre l'usage de cannabis et un risque diminué de dérégulation métabolique, de syndrome métabolique et de diabète, mais un risque augmenté pour le prédiabète (NASEM, 2017). Aucune revue de littérature adéquate supplémentaire n'a été relevée dans la présente synthèse sur ces aspects.

En somme, le cannabis pourrait à la fois produire des effets négatifs et positifs sur certains paramètres des systèmes cardiovasculaire et cardiométabolique. La balance de ces effets dépend principalement de la dose et/ou de la fréquence de consommation, de la voie d'exposition, de la composition relative du cannabis (cannabinoïdes, terpènes, etc.) et de certains facteurs individuels tels que la génétique. Ces variables sont toutefois trop rarement ou encore inadéquatement documentées dans les études.



EN BREF

- Bien que certaines études soulèvent l'existence d'associations entre la consommation de cannabis et des conséquences sur le système cardiovasculaire, particulièrement chez des sujets jeunes, très peu de ces études permettent de mettre en évidence le rôle d'une consommation chronique dans la survenue de ces effets.

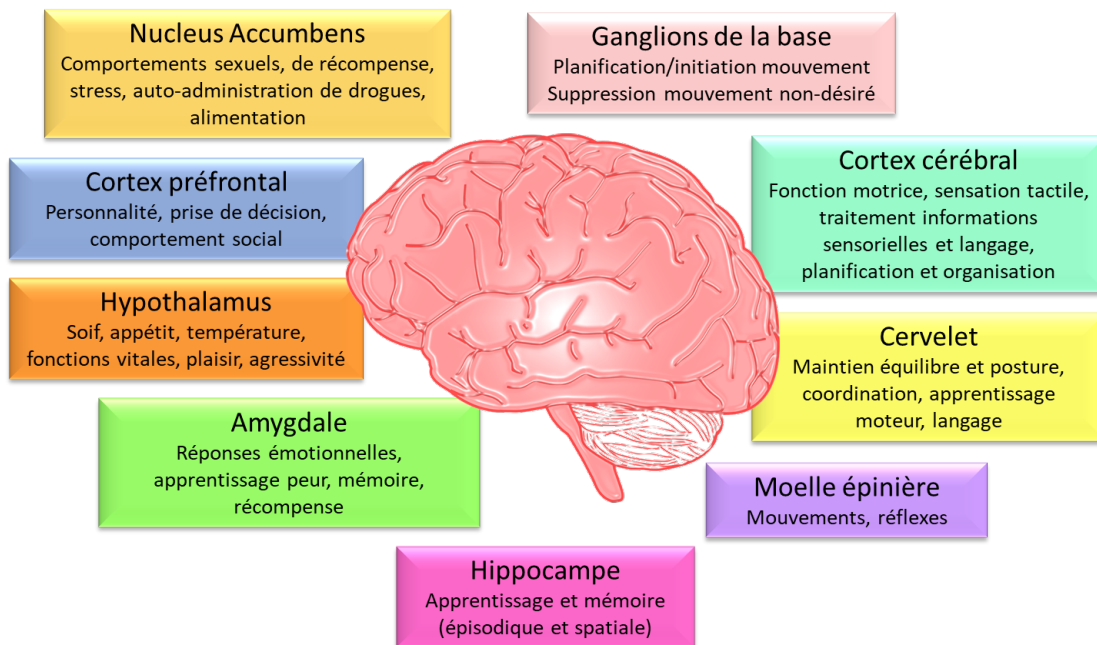
4.3 Santé cognitive

i INFOBULLE

La cognition réfère à un ensemble de processus mentaux servant à acquérir, entreposer, manipuler et récupérer l'information. L'ensemble des tâches que l'on effectue chaque jour reposent sur ces processus (AQNP, 2021).

En fonction des tâches effectuées, différents circuits neuronaux sont mobilisés et peuvent impliquer divers neurotransmetteurs dans des structures distinctes du cerveau (figure 1). Grâce à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), il est possible d'évaluer la fonction cérébrale de différents circuits au repos ou lors de tâches cognitives de même que la structure cérébrale. Des atteintes à la structure et/ou à la fonction cérébrale peuvent provoquer des déficits cognitifs et avoir des répercussions sur le développement des individus touchés sur le plan social et académique.

Figure 1 Principales structures et fonctions du cerveau associées au système endocannabinoïde



Crédit : Axelle Marchand

La présente stratégie de recherche a permis de relever 28 revues, dont huit méta-analyses, portant sur les effets cognitifs (performance comportementale et effets fonctionnels et structuraux sur le cerveau) (tableaux 5, 6 et 7, annexe 2). Les résultats pour la santé cognitive ont été divisés en trois sections selon le type d'effet rapporté. Globalement, les études portent sur l'association entre la consommation chronique de cannabis à long terme et les effets sur la

performance cognitive (Busardo et collab., 2017; Carrigan & Barkus, 2016; Cohen & Weinstein, 2018; Cosker et collab., 2018; Cyrus et collab., 2021; Debenham et collab., 2021; Figueiredo et collab., 2020; Ganzer et collab., 2016; Gorey et collab., 2019; Krzyzanowski & Purdon, 2020; Levine et collab., 2017; Lorenzetti et collab., 2020; Lovell et collab., 2020; Nader & Sanchez, 2018; Pocuca et collab., 2021; Power et collab., 2021; E. P. Scott et collab., 2019; J. C. Scott et collab., 2018; Sorkhou et collab., 2021; Wijayendran et collab., 2018), sur la fonction cérébrale (Blest-Hopley et collab., 2018, 2019; Colizzi et collab., 2016; Debenham et collab., 2021; Jacobson et collab., 2019; Nader & Sanchez, 2018; Weinstein et collab., 2016; Wijayendran et collab., 2018) et sur la structure cérébrale (Blithikioti C. et collab., 2019; Debenham et collab., 2021; Lorenzetti et collab., 2019; Nader et Sanchez, 2018b; Weinstein et collab., 2016). Certaines revues de la littérature ont inclus des études menées avec des cannabinoïdes synthétiques. Les résultats de ces revues sont présentés, lorsque possible, en excluant les conclusions des études portant sur l'utilisation de cannabinoïdes synthétiques. Dans le cas contraire, les résultats généraux sont considérés avec précaution.

4.3.1 Performance cognitive

On constate à travers les différentes revues consultées que beaucoup d'études se sont intéressées au lien entre la consommation de cannabis et ses effets sur la performance cognitive. Les domaines les plus souvent rapportés comme étant affectés par la consommation chronique de cannabis sont l'apprentissage verbal, l'apprentissage et la mémoire, l'attention, le quotient intellectuel (QI) et les fonctions exécutives. La prise de décision est identifiée comme un aspect de la cognition particulièrement affecté (Lovell et collab., 2020) et de manière persistante (Busardo et collab., 2017). Certaines revues rapportent qu'un âge d'initiation précoce combiné à une consommation importante et régulière est associé à des effets délétères sur la performance cognitive (Cohen & Weinstein, 2018; Cyrus et collab., 2021; Gorey C. et collab., 2019; Levine et collab., 2017; Sorkhou et collab., 2021) alors que d'autres rapportent seulement une association pour l'usage fréquent et/ou intense (Scott et collab., 2018; Scott et collab., 2019; Busardo et collab., 2017; Debenham et collab., 2021). L'impact d'une durée d'usage plus importante est moins évident (Busardo et collab., 2017; Nader & Sanchez, 2018), tout comme les effets chez des individus plus âgés (50 ans et plus) (Pocuca et collab., 2021).

L'étude de Debenham et collab. (2021) rapporte qu'une consommation régulière en termes de fréquence d'usage de cannabis permet d'atteindre un plateau à l'intérieur de quatre ans se traduisant par l'absence d'altérations supplémentaires de la cognition après cette période. Les effets cognitifs associés à la consommation de cannabis varieraient en fonction de l'âge et du niveau d'exposition (Pocuca et collab., 2021). Dans leur ensemble, les résultats suggèrent que les impacts cognitifs pourraient être plus importants chez les usagers réguliers adolescents, comme relevé par Gorey et collab. (2019). Les effets sur la performance cognitive seraient ainsi plus

importants à un moment clé du développement sur le plan de l'éducation, ce qui pourrait avoir des impacts sur des indicateurs tels que le niveau de scolarité, l'emploi et le revenu.

La revue du NASEM rapporte une évidence modérée d'une association entre la consommation de cannabis (usage aigu) et une altération dans les domaines cognitifs de la mémoire, de l'apprentissage et de l'attention, mais une évidence limitée que cette association perdure avec une abstinence soutenue de quelques jours à quelques semaines (NASEM, 2017).

Plusieurs des revues ont considéré l'impact de la durée d'abstinence sur la performance cognitive, et ce, afin de différencier les effets persistants du cannabis plutôt que ses effets aigus (effets résiduels d'une intoxication aiguë). Il existe cependant deux limitations avec l'utilisation de la période d'abstinence dans la littérature. D'une part, il est fréquemment rapporté que les effets observés tendent à s'estomper avec une période d'abstinence prolongée (Krzyzanowski & Purdon, 2020; Lorenzetti et collab., 2020; Nader & Sanchez, 2018; J. C. Scott et collab., 2018). Ce paramètre devrait donc être contrôlé dans les études. Or, la période d'abstinence n'est pas toujours rapportée ou varie largement entre les études ou pour les participants d'une même étude. La période d'abstinence nécessaire pour qu'un effet s'estompe dépend aussi très fortement de l'historique de consommation des individus, une consommation plus importante nécessitant une période d'abstinence plus longue. Il est à noter que les usagers avec une consommation plus intensive en termes de durée, de fréquence et/ou de quantité sont moins susceptibles de cesser leur consommation sur une période prolongée et sont donc rarement recrutés dans les études qui évaluent les effets du temps (Krzyzanowsky et Purdon, 2020). Lorsque la période d'abstinence n'est pas contrôlée, il est possible que la période d'abstinence réelle précédant les évaluations cognitives des usagers fréquents et à long terme soit plus courte, augmentant ainsi la probabilité d'observer une association entre la durée et/ou la fréquence de consommation et la performance cognitive (c.-à-d. des effets résiduels d'une intoxication aiguë). Dans le même ordre d'idées, les groupes d'usagers abstinents depuis plusieurs jours, mois ou même des années sont moins susceptibles d'avoir été des consommateurs intenses de cannabis. Ces relations entre les différents paramètres de la consommation contribuent très certainement aux résultats divergents observés quant aux divers effets cognitifs associés à la consommation de cannabis. Il importe donc de réévaluer les mêmes participants à différentes durées d'abstinence pour différencier de manière fiable les effets aigus des effets à plus long terme.

D'autre part, les consommateurs à long terme et/ou intensifs sont plus susceptibles d'être touchés par le syndrome de sevrage du cannabis (voir encadré, p. 20). Puisqu'il a été rapporté que l'intensité maximale des symptômes associés à cette affection se manifeste à des moments différents pour les individus atteints, ces mêmes symptômes peuvent affecter la performance cognitive et psychologique mesurée durant une période d'abstinence. Il est rapporté que les symptômes du syndrome de sevrage se résorbent normalement à l'intérieur de trois semaines,

ce qui correspond aussi approximativement à la période d'abstinence permettant l'atténuation des effets cognitifs associés à la consommation de cannabis et, en parallèle, la normalisation des récepteurs CB1 (dans Bonnet et Preuss, 2017). En l'absence de mesures biologiques, il demeure cependant difficile de déterminer si les effets relevés sont causés par la présence résiduelle de cannabinoïdes et leurs métabolites, par les symptômes du syndrome de sevrage, par des changements persistants découlant de la consommation de cannabis, par des conditions préexistantes à la consommation de cannabis ou encore par un mélange de ces facteurs.

Certains travaux s'appuyant sur des études prospectives ont relevé des altérations cérébrales et une performance cognitive moindre chez les futurs usagers de cannabis (Lorenzetti et collab., 2020), un lien entre un QI préconsommation inférieur et un âge d'initiation plus précoce (dans Krzyzanowski et Purdon, 2020) ou encore une association entre une altération de la perception émotionnelle prémorbide et une initiation précoce à la consommation de cannabis (Debenham et collab., 2021). Cependant, bien que ces études suggèrent que des conditions cognitives puissent précéder et affecter la consommation de cannabis, cela n'empêche pas la consommation de cannabis d'altérer la performance cognitive. En effet, des effets négatifs sont rapportés pour certains domaines cognitifs malgré l'absence d'altérations avant l'initiation (Debenham et collab., 2021). Également, ces mêmes études rapportent généralement une amélioration de la performance cognitive suivant une abstinence prolongée de quelques semaines.

Le syndrome de sevrage

Le syndrome de sevrage du cannabis est observé chez environ 90 % des patients diagnostiqués avec une dépendance au cannabis (Bonnet et Preuss, 2017). Ce syndrome se traduit par la manifestation de symptômes physiques et psychologiques.

Il existe deux types de syndromes de sevrage du cannabis qui se distinguent par la progression des symptômes suivant l'arrêt de la consommation de cannabis. Le type A se caractérise par des effets de plus en plus intenses durant les jours suivants l'arrêt de la consommation, puis l'intensité redescend avec une abstinence prolongée. Les symptômes physiques et psychologiques peuvent présenter des profils différents. Le type B se caractérise par une apparition de symptômes dès l'arrêt de la consommation, sans augmentation de l'intensité, et la disparition graduelle de ceux-ci dans les jours suivants.

Les symptômes physiques fréquents sont les troubles du sommeil (cauchemars, insomnie), la transpiration, les bouffées de chaleur, chair de poule, fièvre, douleurs musculaires, maux de tête, un appétit diminué, des nausées ou vomissements. Les symptômes psychologiques fréquemment rapportés sont l'agitation, la nervosité, l'anxiété, la tristesse, l'agressivité, l'irritabilité.

La sévérité et la durée des symptômes peuvent varier entre les individus et fluctuer selon l'historique de consommation, le contexte de cessation (p. ex. volontaire ou involontaire), les traits de personnalité, les expériences antérieures, les attentes, le support reçu et la sévérité de la dépendance. Les usagers dépendants adultes sont plus susceptibles de développer des symptômes de sevrage sévères que les usagers dépendants adolescents (Bonnet et Preuss, 2017), ce qui soutient l'hypothèse qu'un usage intensif et prolongé prédit un syndrome de sevrage plus intense.

Selon les caractéristiques de l'utilisateur et les paramètres de la consommation, la consommation de CBD est un autre facteur de confusion important puisqu'elle peut se traduire par une amélioration de la performance dans certains domaines cognitifs (Lovell et collab., 2020). Le ratio de THC:CBD dans le cannabis peut donc jouer un rôle dans la variabilité des résultats de la littérature scientifique. Trois autres aspects peuvent également mener à des divergences entre les études portant sur la performance cognitive. Premièrement, la manière dont les différents domaines cognitifs sont catégorisés peut varier selon les études. Deuxièmement, les tests cognitifs utilisés pour mesurer la performance cognitive sont très variés entre les études et souvent difficiles à comparer bien qu'étant associés à un même domaine cognitif. Ceci nous amène au troisième point, soit l'opérationnalisation des domaines cognitifs. Dans les faits, il est faux de croire qu'une tâche donnée fait seulement appel à un seul domaine, mais ces tests sont influencés de manière complexe par l'attention et la motivation des sujets (Ganzer et collab., 2016; Debenham et collab., 2021).

4.3.2 Fonction cérébrale

Il a été proposé dans certaines revues présentées précédemment que l'absence d'effets observés à la suite des tests cognitifs pourrait être causée par le développement de mécanismes compensatoires chez les usagers de cannabis. Cette théorie est appuyée par les conclusions des différentes revues se basant sur les résultats d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), en plus d'être rapportée dans la revue du NASEM (2017). Les changements associés à la consommation de cannabis dans les patrons d'activation lors d'une tâche cognitive sont rapportés comme étant différents en fonction de l'âge (adolescent vs adulte) et l'activation de certaines zones serait dépendante du niveau d'usage (Blest-Hopley et collab., 2018), bien qu'il soit possible d'observer des changements fonctionnels même pour une consommation occasionnelle (Debenham et collab., 2021). L'âge d'initiation jouerait un rôle sur les changements fonctionnels, mais seulement chez les adultes (Blest-Hopley et collab., 2018). Sur la base d'études longitudinales, il a été observé que les anomalies cérébrales coïncidaient avec les diminutions dose-dépendantes observées pour l'attention et le QI (Debenham et collab., 2021).

Il est également proposé que l'absence de différences fonctionnelles entre les usagers adolescents et les usagers adolescents abstinentes suggère une persistance des effets chez ces derniers (Blest-Hopley et collab., 2019), mais elle pourrait également souligner des différences fonctionnelles préexistantes. Les devis majoritairement transversaux ne permettent pas d'éliminer cette hypothèse.

Il a été observé que la consommation chronique de cannabis entraîne une diminution de la disponibilité des récepteurs CB1 (Jacobson et collab., 2019; Nader et collab., 2018), ce qui altérerait l'expression de ces récepteurs dans des régions spécifiques du cerveau et serait associé à des mécanismes de tolérance et de dépendance (Weinstein et collab., 2016; Lovell et collab., 2020). Cet effet est cependant réversible, et la régulation à la hausse commencerait dans les deux jours suivant l'arrêt de la consommation de cannabis (Nader et collab., 2018) pour un rétablissement complet en deux à quatre semaines (Nader et collab., 2018; Jacobson et collab., 2019). Cette période coïncide avec les délais régulièrement observés pour le rétablissement de la performance cognitive et pour le syndrome de sevrage du cannabis (voir encadré, p. 20).

En somme, la consommation régulière de cannabis pourrait mener à des changements fonctionnels dans le cerveau permettant de modérer les effets du cannabis sur la performance cognitive. Ces effets devraient se résorber en quelques semaines suivant l'arrêt de la consommation.

4.3.3 Structure cérébrale

Ganzer et collab. (2016) ont observé que le recrutement de régions additionnelles telles que l'hippocampe ou le cortex préfrontal différencie les usagers des témoins lors des tests de performance cognitive. Ces régions sont également celles pour lesquelles des différences structurelles sont rapportées (Weinstein et collab., 2016 ; Lorenzetti et collab., 2019). Le tabac possède des effets inverses sur ces structures. Considérant la grande prévalence de tabagisme chez les usagers chroniques de cannabis, il est attendu que les études qui ne contrôlent pas ce facteur sont susceptibles de ne pas rapporter d'effets structuraux associés à l'usage de cannabis. Puisque le cerveau poursuit sa maturation durant l'adolescence, l'âge d'initiation de la consommation régulière est le facteur le plus déterminant, tant du point de vue de la performance cognitive que des effets fonctionnels ou structuraux.

En ce qui a trait à la relation de causalité entre la consommation de cannabis et les structures cérébrales, les études ne sont pas consensuelles. Cheetham et collab. (2012) ont observé que de plus petits volumes du cortex orbitofrontal à 12 ans prédisent un début d'usage avant 16 ans, suggérant que des différences structurelles précèdent la consommation de cannabis. Dans d'autres études longitudinales, des altérations structurelles au niveau de la matière blanche ont été observées à la fois en amont et suivant la consommation de cannabis. Ces altérations ont été associées à des désordres émotionnels et à des troubles internalisés (p. ex. l'anxiété) en plus de prédire l'initiation de la consommation de cannabis (Debenham et collab., 2021). Deux études longitudinales sur des cohortes de jumeaux sont fréquemment rapportées dans les revues présentées plus haut (Meier 2018 ; Jackson 2016). Selon ces études, les diminutions de QI relevées pour les consommateurs de cannabis sont davantage attribuables à des facteurs familiaux ou génétiques qui précèdent la consommation. Ainsi, il semblerait que l'association entre la consommation de cannabis et les altérations cognitives est bidirectionnelle; certaines altérations, surtout structurelles, précéderaient la consommation, alors que la consommation elle-même peut être associée à une détérioration des performances cognitives et une atteinte structurelle et fonctionnelle ultérieure.



EN BREF

- La consommation régulière de cannabis est associée à des altérations structurelles subséquentes dans le cerveau, de même que des altérations fonctionnelles et cognitives.
- Une fréquence plus importante de consommation et un âge précoce d'initiation sont associés à des altérations de la performance cognitive chez les usagers de cannabis.
- Les effets cognitifs seraient réversibles et la durée de récupération après l'arrêt de la consommation est influencée par la durée de la consommation régulière.
- Les différences observées au niveau fonctionnel entre les usagers et les non-usagers refléteraient des mécanismes cérébraux de compensation, ce qui contribuerait à mitiger les effets sur la performance aux tests cognitifs.
- Des altérations de la matière blanche ont été associées à la consommation de cannabis avec une fréquence élevée. Ces altérations sont aussi associées à une moins bonne régulation émotionnelle. Certains effets, principalement structuraux, peuvent persister des mois, voire des années suivant l'arrêt de la consommation de cannabis.

4.4 Santé mentale



INFOBULLE

Les troubles de santé mentale les plus communs sont les troubles anxieux, le trouble obsessionnel compulsif, les troubles de l'humeur (dépression, troubles bipolaires) et les troubles psychotiques. Comme pour la cognition, les troubles mentaux reflètent des altérations structurelles et fonctionnelles dans différentes régions du cerveau, où le système endocannabinoïde joue un rôle important de régulation. Le système endocannabinoïde a déjà été reconnu comme une voie neuromodulatrice essentielle dans la pathophysiologie des troubles mentaux (Ibarra-Lecue et collab., 2018).

La littérature permettant d'associer la consommation de cannabis au risque de psychose est relativement abondante. Selon les revues retenues (Ganesh et collab., 2020; Hanna et collab., 2017; Hasin & Walsh, 2020; Myles et collab., 2016; Sideli et collab., 2020; Sorkhou et collab., 2021; van der Steur et collab., 2020) (tableau 8, annexe 2), une relation dose-réponse est

rapportée dans plusieurs études et le risque de psychose serait affecté par la fréquence de consommation et la teneur en THC du cannabis consommé, ce dernier étant probablement le facteur le plus important (Hasin & Walsh, 2020; Sideli et collab., 2020; Sorkhou et collab., 2021; van der Steur et collab., 2020). L'âge d'initiation semble aussi jouer un rôle (Hanna et collab., 2017; Sorkhou et collab., 2021). Il semblerait également qu'une consommation importante de cannabis abaisse l'âge de survenue d'une première psychose (Hanna et collab., 2017; van der Steur et collab., 2020).

Trois des études retenues pour la santé mentale ont examiné des mesures cognitives associées, entre autres, à la dépendance : la négativité de discordance (en anglais MMN² pour *mismatch negativity*) (Ramlakhan et collab., 2018), les ondes cérébrales de type gamma³ (Ramlakhan et collab., 2021) et l'impulsivité (Lee et collab., 2019). Si le rôle de l'impulsivité dans le développement d'une dépendance au cannabis est insuffisamment documenté, la consommation chronique de cannabis, elle, semble affecter négativement les oscillations gamma et la MMN. La diminution de la MMN est associée à l'intensité et à la durée d'usage. Les altérations de l'oscillation gamma persisteraient à l'âge adulte et seraient plus marquées dans les régions du cerveau qui étaient moins matures lors de l'exposition (p. ex. le cortex préfrontal). À noter que ces mesures du fonctionnement cérébral ne sont pas spécifiques à la consommation de cannabis. Par exemple, des altérations de la MMN ont été observées chez les patients schizophrènes ou atteints de psychose, sans égard au cannabis.

Pour ce qui est des troubles de l'humeur et de l'anxiété, les résultats sont mixtes (Forrester & Jahan, 2020; Halladay et collab., 2020; Kolar, 2018; Mammen et collab., 2018; Sorkhou et collab., 2021; Xue et collab., 2020). Il est reconnu que les effets aigus de la consommation de cannabis se traduisent par un effet anxiolytique ou anxiogène selon la dose consommée, le ratio de cannabinoïdes, la présence de terpènes et certaines prédispositions individuelles (Kamal et collab., 2018; Sharpe et collab., 2020). Les individus anxieux pourraient donc utiliser le cannabis comme une forme d'automédication de leur anxiété. Comme trop peu d'études prennent en compte la période d'abstinence lors de l'évaluation des effets de la consommation chronique de cannabis sur ces aspects, le moment où est effectuée l'évaluation d'un individu suivant son dernier épisode de consommation peut grandement influencer le résultat de l'évaluation et conduire à des observations mixtes ou divergentes. De plus, en se basant sur le travail de Sorkhou et al. (2021), les effets de la consommation chronique de cannabis sur la dépression et l'anxiété apparaissent plus concluants lorsque cette consommation est importante (quotidienne ou quasi quotidienne) et amorcée à l'adolescence. Bien que des associations puissent être

² Composante spécifique au changement du potentiel cérébral lié aux événements auditifs, déclenché même sans attention. Peut être utilisé comme biomarqueur pour la fonction cérébrale (Näätänen & Kreegipuu, 2011).

³ Les ondes gamma, communément appelées oscillations gamma, sont des ondes cérébrales rapides (typiquement 40 Hz) résultant de l'activité électrique cohérente d'un grand nombre de neurones. Elles sont associées au fonctionnement de la perception et à certains processus cognitifs comme l'attention.

rapportées entre la consommation chronique de cannabis et l'apparition ou l'augmentation de symptômes d'anxiété ou d'autres troubles de l'humeur, le lien causal reste à prouver, bien qu'il ait été démontré chez l'animal (Mohammed et collab., 2021; Sorkhou et collab., 2021).

En phase avec les observations rapportées dans le présent document, les constats de la revue du NASEM (2017) au regard de l'association entre la consommation chronique de cannabis et la santé mentale sont les suivants :

- Plusieurs études indiquent une association entre l'augmentation de la fréquence d'usage et le développement d'un trouble d'usage du cannabis, et le développement de schizophrénie ou autres psychoses.
- Certaines études rapportent une association entre l'usage de cannabis et une légère augmentation du risque de développer un trouble dépressif, une augmentation de l'incidence de l'idéation suicidaire et des tentatives de suicide avec une incidence plus élevée chez les usagers importants, une incidence plus élevée de suicides, et une incidence plus élevée des troubles d'anxiété sociale (usage régulier).
- Quelques études observent une association entre l'usage de cannabis et les risques de développer un trouble bipolaire, particulièrement chez les usagers réguliers ou quotidiens, le développement de tout type de trouble d'anxiété (sauf sociale), une augmentation des symptômes d'anxiété (usagers quasi quotidiens), une augmentation de la sévérité des symptômes d'un trouble de stress post-traumatique chez les individus atteints.



EN BREF

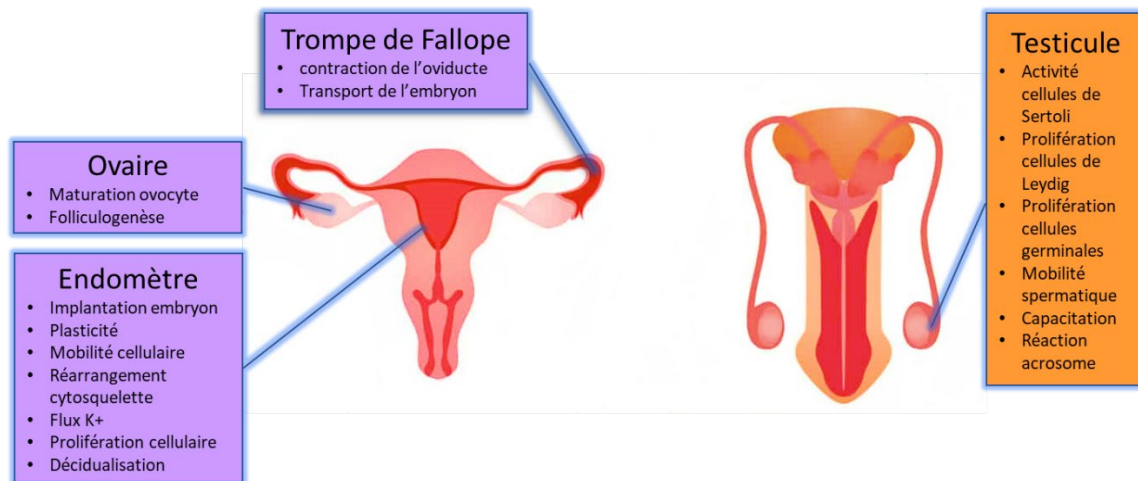
- Le risque de psychose est affecté par la fréquence de consommation et la teneur en THC du cannabis consommé, ce dernier facteur étant probablement le plus important. L'âge d'initiation semble aussi jouer un rôle.
- Une consommation importante de cannabis abaisse l'âge de survenue d'une première psychose.
- La consommation chronique de cannabis est associée à une altération des mesures fonctionnelles ou cognitives liées à la dépendance. L'intensité et la durée d'usage influencent négativement ces mesures. Les altérations sont plus marquées dans les régions qui étaient moins matures lors de l'exposition.
- Les effets de la consommation chronique de cannabis sur la dépression et l'anxiété apparaissent plus concluants lorsque cette consommation est importante (quotidienne ou quasi quotidienne) et amorcée à l'adolescence.

4.5 Santé reproductive

i INFOBULLE

Le système endocannabinoïde est présent à travers les différentes structures reproductrices (Blasio et collab., 2013; Nielsen et collab., 2019). Bien que son rôle n'ait pas été entièrement élucidé, plusieurs de ses fonctions de régulation sont présentées dans la figure 2.

Figure 2 Rôles du système endocannabinoïde sur les organes reproducteurs



Crédit : Axelle Marchand.

Aucune revue systématique et aucune revue narrative avec une méthodologie suffisamment détaillée n'ont été trouvées dans la recherche concernant la consommation régulière de cannabis et les impacts sur la santé reproductive. Deux revues narratives sont tout de même présentées (Brents, 2016; Schrott et Murphy, 2020).

Une diminution de la concentration spermatique est observée chez les consommateurs de cannabis chroniques (plus d'une fois par semaine durant les six derniers mois), de même qu'une association avec les concentrations urinaires de THC. Une altération de la méthylation de l'ADN spermatique est également rapportée, sans que les conséquences directes de ces altérations soient élucidées. L'abstinence soutenue de la consommation de cannabis (77 jours, soit la durée d'un cycle spermatique) permet de réduire les altérations observées au niveau de l'ADN spermatique chez l'homme (Schrott et collab., 2021). Sur la base d'études réalisées chez le rat, ces altérations pourraient affecter le comportement de l'enfant à naître, et ce, avant même sa conception (Schrott et collab., 2020).

Brents (2016) traite de l'impact de la consommation de cannabis sur la régulation et la production d'hormones, le cycle menstruel et la fertilité. Des études suggèrent que le cannabis cause une réduction de la production d'œstrogène et de progestérone menant à des cycles menstruels anovulatoires. Un plus haut taux de cycles anovulatoires et/ou une phase lutéale plus courte, réduisant les chances de fécondation et/ou d'implantation d'un embryon, sont observés pour les consommatrices chroniques de cannabis modérées à intenses (≥ 3 fois/semaine) sur un minimum de six mois comparativement aux contrôles. Aucun ajustement pour la quantité de cannabis consommée ou l'usage de tabac et d'alcool n'a été effectué. Bien qu'aucune étude chronique comparable ne soit rapportée chez l'humain, une étude chez des singes rhésus (ayant des cycles menstruels de 28 jours) exposés trois fois par semaine au THC (2,5 mg/kg) suggère le développement d'une tolérance contrebalançant les effets délétères relevés précédemment entre 103 et 135 jours suivant le début de l'exposition au THC. La consommation de THC pourrait aussi mener à des grossesses ectopiques et des avortements spontanés en plus de réduire la lactation. Des études de qualité chez l'humain demeurent nécessaires pour confirmer ces observations.

En excluant les résultats portant sur l'exposition périnatale, la revue du NASEM (2017) rapporte une évidence limitée pour l'association entre la consommation de cannabis (fumé) et les complications liées à la grossesse. La puissance limitée des études, l'aspect éthique et la peur du jugement social limitent l'interprétation des résultats. La revue du NASEM ne présente pas de résultats quant aux possibles conséquences sur les fonctions reproductrices.

En plus des résultats présentés par Schrott et collab. (2020), des altérations des spermatozoïdes sont également relevées dans des études originales plus récentes (Hehemann et collab., 2021; Khan et collab., 2021). Considérant que la prévalence de consommation est particulièrement élevée chez les individus de 15 à 34 ans, soit ceux en âge de procréer (EQC, 2021), les effets sur la santé reproductive doivent être mieux compris et les résultats partagés au sein de ce groupe d'individus afin d'en prévenir les répercussions futures.



EN BREF

- Les études sont trop peu nombreuses pour évaluer concrètement l'impact de la consommation régulière de cannabis à long terme sur la santé reproductive, bien que les études animales suggèrent des effets importants.
- Puisque les individus en âge de procréer constituent une portion importante des consommateurs de cannabis, ce domaine de recherche devrait être davantage exploré.

4.6 Cancer et immunité

INFOBULLE

La régulation du système endocannabinoïde se traduit principalement par des fonctions immunomodulatrices et pro- ou anti-inflammatoires. La consommation de cannabis est donc susceptible d'interférer dans la régulation des réponses immunitaires. Une quantité non négligeable de données existent quant au double rôle du système endocannabinoïde dans le développement de tumeurs et l'inhibition de la croissance tumorale et de la propagation métastatique (Moreno et collab., 2019).

Une seule revue systématique avec méta-analyse a été relevée sur la consommation de cannabis et les risques de développer un cancer (Ghasemiesfe et collab., 2019) (tableau 9, annexe 2). Les auteurs ont identifié une étude transversale, cinq études de cohorte et 19 études cas-contrôle. La consommation minimale a été définie à une année-joint (équivalent à un joint par jour pour un an). L'usage de cannabis n'a pas été associé à un risque accru de cancer ORL. Une association a été trouvée pour le risque de tumeur des cellules germinales testiculaires (TCGT) et TCGT sans séminome pour une durée d'usage supérieure à dix ans (années-joint non rapportées). Les résultats pour le cancer du poumon sont divergents et brouillés par l'usage généralisé de tabac, une évaluation inadéquate de l'exposition et un ajustement insuffisant pour certaines variables.

Selon la revue du NASEM (2017), les recherches sur le cancer des poumons, des testicules et de la tête et du cou sont celles qui présentent des résultats plus concluants avec moins de limitations méthodologiques. Ainsi, les auteurs concluent qu'il y aurait une évidence modérée qu'il n'existe pas d'association statistiquement significative entre l'usage de cannabis et l'incidence du cancer de la tête et du cou ou du poumon (cannabis fumé) et une évidence limitée pour une association entre l'usage actuel, fréquent ou chronique de cannabis (fumé) et l'incidence de tumeurs germinales testiculaires de type non-séminome. Une évidence limitée pour l'association entre la consommation de cannabis et une diminution de la production de cytokines inflammatoires chez des individus en santé est également relevée.

Les résultats au regard des effets cancérigènes de la consommation de cannabis sont donc généralement non concluants. Le cannabis et ses constituants peuvent moduler plusieurs mécanismes liés au développement de cancers. Les cannabinoïdes peuvent bloquer la croissance cellulaire, la progression du cycle cellulaire et induire l'apoptose des cellules tumorales de manière sélective (Lal et collab., 2021). Des études précliniques ont d'ailleurs démontré le potentiel de l'usage de cannabinoïdes contre les cancers du sein, colorectal, du pancréas, du col de l'utérus et de la prostate (Lal et collab., 2021). Il est rapporté que les effets antitumoraux sont surtout observés pour des doses plus élevées que celles retrouvées dans le

cadre d'un usage récréatif, alors qu'il est suggéré que les doses utilisées de façon récréative peuvent quant à elles activer une voie menant au cancer (Liu et collab., 2020), bien que la démonstration de cet énoncé soit grandement limitée. Davantage d'études sont nécessaires pour confirmer cet effet dose-dépendant en prenant soin de documenter adéquatement les doses par unité de temps, le mode de consommation et la composition des produits du cannabis.

Les inconsistances dans le type d'effets rapportés pourraient être attribuables notamment à une compréhension incomplète d'un système biologique complexe ou une hétérogénéité dans la fonction des récepteurs dans différents tissus et selon le statut de la maladie (Doherty & de Paula, 2021). Le cannabis renferme des centaines de composés pouvant moduler la réponse cellulaire. Les résultats peuvent varier en fonction des ligands et des récepteurs étudiés (Glogauer & Blay, 2021). Puisqu'une grande majorité d'usagers de cannabis sont également des fumeurs de tabac, les fumeurs exclusifs de cannabis dans les études sont réduits à un très faible nombre, ce qui limite la puissance des études afin de détecter une possible association avec le cancer du poumon en particulier.

Le développement très lent des cancers constitue une limitation particulière à l'étude de ces maladies. Il est difficile à travers des études rétrospectives de documenter adéquatement la consommation de cannabis et l'ensemble des facteurs de risque. D'un autre côté, il est difficile de suivre des individus sur la période requise pour l'apparition d'un cancer à travers des études prospectives. Il est donc nécessaire de bonifier la compréhension des mécanismes impliqués dans le développement de ce type d'atteinte par des études précliniques.



EN BREF

- Les études rapportent à la fois des effets protumoraux et antitumoraux pour le cannabis et les cannabinoïdes, limitant les conclusions sur les effets du cannabis sur le développement de cancers.
- Un usage chronique à long terme de cannabis serait associé à un risque accru de tumeur des cellules germinales testiculaires.

4.7 Santé gastro-intestinale

INFOBULLE

L'activation des récepteurs CB1 dans les différentes couches de l'intestin aurait minimalement un impact sur la motilité intestinale et la faim (DiPatrizio, 2016). Le système endocannabinoïde joue aussi un rôle de régulation de l'homéostasie immunitaire de l'intestin (Iannotti et Marzo, 2021) et dans la sécrétion gastrique au niveau de l'estomac (DiPatrizio, 2016). Les cellules du système digestif peuvent être exposées aux cannabinoïdes même lorsque la consommation n'est pas par voie orale.

Une seule revue a été retenue pour la santé gastro-intestinale (Sorensen et collab., 2017) (tableau 10, annexe 2). Bien que le cannabis soit parfois utilisé pour réduire la nausée causée par des traitements de chimiothérapie par exemple, il semblerait que des doses élevées et fréquentes puissent mener à des effets en apparence opposés. Rapporté pour la première fois en 2004, le syndrome d'hyperémèse cannabinoïde (SHC) se traduit par des nausées et vomissements cycliques. Sorensen et collab. (2017) présente la fréquence des caractéristiques prédominantes chez les patients avec un SHC : nausées et vomissements sévères (100 %), les vomissements se répètent selon un patron cyclique au fil des mois (100 %), âgés de moins de 50 ans au moment de l'évaluation (100 %), usage minimalement hebdomadaire de cannabis (97,4 %), résolution des symptômes suivant l'arrêt de la consommation de cannabis (96,8 %), la prise compulsive de bains (douches) chauds atténue les symptômes (92,3 %), douleur abdominale (85,1 %), historique d'usage quotidien (76,6 %), historique d'usage régulier supérieur à un an (74,8 %), prédominance d'hommes (72,9 %).

Bien que le SHC soit probablement largement sous-diagnostiqué, il semble que cette condition demeure relativement rare parmi l'ensemble des usagers susceptibles au regard de l'intensité de leur consommation. Cette affection n'est pas relevée dans la revue du NASEM (2017).

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer la pathophysiologie de ce syndrome, mais celle-ci demeure incertaine. Le SHC semblerait davantage associé à une consommation soutenue de doses importantes de cannabis. Cependant, tous les individus avec une forte consommation de cannabis ne développent pas ce syndrome, et certains le développent malgré une consommation plus modeste. Russo et collab. (2021) ont donc examiné, parmi des individus atteints de SHC, des gènes possiblement impliqués dans le développement de ce syndrome. Parmi les gènes identifiés, les auteurs rapportent COMT (catabolisme dopamine), TRPV1, CYP2C9 (impliqué dans métabolisme THC) et DRD2 (récepteurs dopamine).

Fait intéressant, le CBD est un agoniste naturel, un désensibilisateur du récepteur TRPV1, tout comme la capsaïcine, un composé appliqué sous forme de crème pour soulager les symptômes des individus atteints de SHC. Par conséquent, il est possible que le CBD — ou plutôt son absence — joue un rôle important dans le développement de cette pathologie. Certaines publications ont déjà rapporté la hausse des concentrations moyennes de THC alors que les concentrations de CBD ont plutôt tendance à rester les mêmes ou à diminuer (Chandra et collab., 2019).



EN BREF

- Il existe peu d'études sur les impacts de la consommation de cannabis sur la santé gastro-intestinale.
- Le syndrome d'hyperémèse cannabinoïde (SHC) serait associé à une consommation fréquente de doses importantes de cannabis.

4.8 Santé buccodentaire



INFOBULLE

Dans la bouche, le système endocannabinoïde joue un rôle dans la régulation de la quantité et de la composition de la salive (Kopach et collab., 2012). Une production insuffisante de salive peut mener à de la sécheresse buccale, aussi appelée xérostomie. La xérostomie est quant à elle associée à différents effets secondaires, dont une hygiène dentaire moindre, de la plaque dentaire, des caries, gingivite, maladie parodontale, etc. (Talha & Swarnkar, 2021). Un rôle pour les récepteurs endocannabinoïdes a également été observé dans la guérison parodontale (Kozono et collab., 2010). Un déséquilibre du système endocannabinoïde par les phytocannabinoïdes retrouvés dans le cannabis pourrait donc compromettre la santé buccodentaire.

Seulement deux revues portant sur la santé buccodentaire ont été retenues dans la présente synthèse de littérature (Bellocchio et collab., 2021; Keboa et collab., 2020) (tableau 11, annexe 2).

La revue de Bellocchio et collab. (2021) indique un manque de preuves permettant de lier la consommation de cannabis à des effets délétères dans la bouche, bien que son usage soit rapporté comme un facteur de risque (Chaffee, 2021). L'influence de la durée d'usage n'est pas spécifiquement relevée, alors que la fréquence d'usage est associée à des complications parodontales, mais ce, dans seulement deux études incluses dans cette revue (Bellocchio et collab., 2021). Il est proposé que les résultats divergents soient en partie influencés par la

méthode de consommation puisque la combustion du cannabis entraîne la production de substances nocives pour la santé buccodentaire. À l’opposé, les cannabinoïdes ont montré une activité anti-inflammatoire et un rôle protecteur contre les maladies parodontales (Bellocchio et collab., 2021). Sur la base de cette observation, les modes de consommation du cannabis n’impliquant pas de combustion seraient donc peu susceptibles d’engendrer des effets indésirables particuliers en ce qui concerne la santé buccodentaire.

Keboa et collab. (2020) ont évalué l’effet particulier du cannabis fumé sur la santé buccodentaire et ont conclu que la consommation de cannabis était associée à une détérioration du périodonte avec une majorité d’études soulignant le rôle de la fréquence de consommation dans cette affection.

Il est aussi possible que les usagers de cannabis, tout comme les fumeurs de tabac, soient moins prompts à entretenir une hygiène orale adéquate (Andrews et collab., 1998). De plus, l’information apportée par Keboa et collab. (2020) suggérant que les effets combinés du tabac et du cannabis sur la santé buccodentaire seraient additifs est particulièrement important considérant la grande prévalence de doubles usagers (cannabis et tabac). Les études portant sur les effets de la consommation de cannabis sur la santé buccodentaire sont absentes de la revue du NASEM (2017).



EN BREF

- Fumer du cannabis peut être associé à un risque accru de maladies parodontales lorsque la fréquence d’usage est importante.

4.9 Santé osseuse



INFOBULLE

Le système endocannabinoïde joue un rôle important dans le métabolisme des os. L’activation des récepteurs peut affecter la formation osseuse tout comme la déminéralisation selon le type de récepteur activé et la zone concernée (Zimmer, 2016).

Une seule revue narrative a étudié les effets de la consommation de cannabis sur la santé osseuse (tableau 12, annexe 2). Ehrenkranz et Levine (2019) ont relevé différentes études rétrospectives chez l’humain qui suggèrent l’implication de polymorphisme du gène Cnr2 et l’usage récréatif de cannabis comme facteurs de risque de la diminution de la densité osseuse. Des effets négatifs comme une diminution de la densité minérale osseuse de la hanche ou une

augmentation du taux de fracture ont été observés chez les usagers intenses comparativement aux usagers modérés de cannabis dans une étude rétrospective, et la diminution de densité osseuse était indirecte et secondaire à une diminution de l'indice de masse corporelle. Une seconde étude présentée dans la revue de Ehrenkranz et Levine (2019) n'a pas relevé cette association entre la densité osseuse et la consommation de cannabis, mais a rapporté une diminution de l'indice de masse corporelle chez les usagers intenses de cannabis autorapportés. Bien qu'il soit démontré que le système endocannabinoïde joue un rôle dans le métabolisme des os, les données animales et humaines sont complexes à interpréter, et les résultats varient selon le sexe, l'âge et l'espèce. La pertinence des données obtenues chez l'animal demeure incertaine quant à leur extrapolation à un modèle humain.

Cet aspect n'est pas non plus abordé dans la revue du NASEM (2017), et une revue systématique très récente (captée après la période de recherche de la présente synthèse) indique qu'il n'est toujours pas possible d'établir une association entre la densité minérale osseuse et la consommation de cannabis (Sophocleous et collab., 2022). Les rôles de l'âge et des paramètres de consommation (forme, composition, mode de consommation, fréquence, dose, durée, etc.) devraient être davantage explorés.



EN BREF

- Bien que le système endocannabinoïde joue un rôle important dans le métabolisme osseux, les preuves sont insuffisantes pour établir une association entre la consommation de cannabis et une atteinte quelconque sur ce système.

5 LIMITES GÉNÉRALES À L'INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

La présente section aborde les différentes limites rencontrées dans les études et s'appliquant de manière générale à la recherche sur le cannabis. Ces limites sont explorées afin d'exposer l'importance de tenir compte de ces différents facteurs lors de la conception et de la réalisation d'études portant sur la consommation de cannabis afin d'en apprécier adéquatement les résultats.

5.1 Définitions variables des usagers et caractérisation de la consommation inconsistante (fréquence, durée, dose, forme, mode et composition)

Les définitions concernant les types d'usagers, lorsqu'elles sont disponibles, sont largement variables. Les usagers chroniques ou réguliers font généralement référence à une consommation stable, bien que cette stabilité puisse être sur des durées de temps très variables (entre quelques mois et plus de 20 ans). Dépendamment des études, une consommation régulière peut donc inclure une fréquence inférieure à une fois semaine tout comme une fréquence de plusieurs fois par jour. Plusieurs études utilisent le terme « usager intense » pour qualifier des usagers avec une fréquence importante de consommation, sans toutefois préciser cette fréquence. Dans les revues consultées, la définition de la fréquence prend différentes formes.

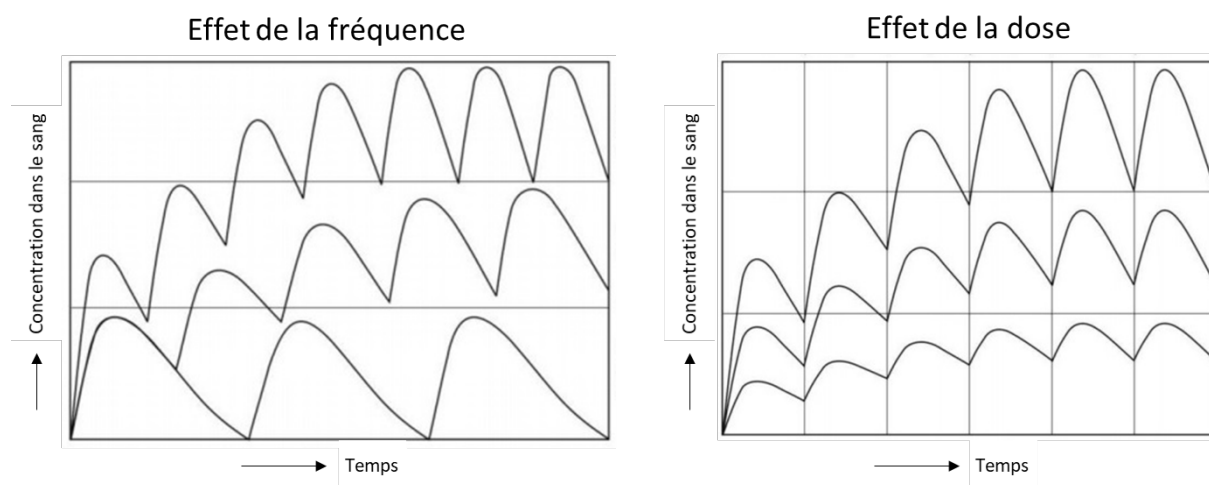
La quantité consommée, lorsque mentionnée, se décrit aussi par des unités très variables et est difficilement comparable entre les études. La forme, la composition et la voie ou le mode d'administration demeurent des informations largement sous-rapportées dans les études. Le type d'effet et le degré d'atteinte sont largement influencés par la voie et le mode de consommation (Simpson et collab., 2021; Swan et collab., 2021), ce qui soutient l'importance de documenter ces aspects dans les études ultérieures.

La composition des produits du cannabis (cannabinoïdes et terpènes principalement) peut influencer la réponse aiguë et donc probablement les effets à long terme également. La composition des produits du cannabis devrait donc toujours être prise en compte dans les études (dans la mesure où ces éléments sont connus) puisque les différentes molécules contenues dans le cannabis sont susceptibles d'influencer la toxicocinétique et la toxicodynamique du cannabis, et donc les effets sur la santé qui en résultent (Dawidowicz et collab., 2021; Nidadavolu et collab., 2021; Weston-Green et collab., 2021).

L'influence de la dose, de la fréquence, de la durée d'usage, de l'âge d'initiation ou de la durée d'abstinence sur l'association entre la consommation de cannabis et un effet donné est souvent variable entre les études qui l'ont évaluée et n'est pas systématique. Ces différences entre les études émergent probablement d'une incompréhension partielle du lien qui existe entre ces différentes variables et de la qualité des données de consommation disponibles.

Comme illustré à la figure 3, la dose et la fréquence de consommation jouent toutes deux un rôle sur les concentrations sanguines des cannabinoïdes. Puisque la saturation des récepteurs CB1 est proposée comme un mécanisme général entraînant certains des effets chroniques associés à la consommation de cannabis, la fréquence et la quantité de cannabis consommée devraient constituer les paramètres les plus déterminants sur ces effets et être présentés de manière indissociable.

Figure 3 Influence de la dose et de la fréquence de consommation sur les concentrations sanguines de cannabinoïdes.



Crédit : Axelle Marchand.

Un point important à considérer lorsque l'on aborde la question de l'âge d'initiation de la consommation de cannabis réside dans le fait que cette variable n'est pas nécessairement associée à une fréquence intensive de consommation. En effet, il est fort possible que plusieurs jeunes individus qui commencent leur consommation précocement ne deviennent pas immédiatement des consommateurs réguliers ou des consommateurs de doses importantes.

D'autres études rapportent plutôt l'âge de début de la consommation régulière. Cette variable est probablement plus pertinente puisqu'elle représenterait mieux la période à partir de laquelle les récepteurs cannabinoïdes deviennent plus susceptibles d'être saturés (temps d'élimination possiblement insuffisant entre les doses). Puisque différents organes sont encore en développement à l'adolescence, une consommation régulière de cannabis amorcée durant cette période présenterait plus de risque d'entraîner des effets sanitaires mesurables persistant davantage après l'arrêt de la consommation.

Enfin, les études à long terme sont encore trop peu nombreuses. Bien que des études transversales impliquent parfois des usagers de longue durée (> 20 ans), très peu d'études longitudinales ont suivi des individus sur des périodes comparables.

5.2 Devis méthodologiques variables

D'abord, une très grande majorité des études relevées dans les différentes revues sont de nature transversale. Bien que ces études soient utiles pour identifier des associations entre la consommation de cannabis et des effets sur la santé, elles ne permettent pas d'établir la causalité.

Ensuite, les outils et méthodes utilisés pour évaluer un effet sur la santé varient beaucoup entre les études. Par exemple, pour un domaine cognitif donné, il peut exister des dizaines de tests différents, évaluant parfois des aspects différents d'un même domaine et devenant ainsi difficilement comparables.

Un autre aspect souvent soulevé est l'absence d'information quant à la durée d'abstinence précédant la réalisation d'une évaluation chez les usagers. Non seulement cette information est insuffisamment documentée, mais elle est aussi majoritairement autorapportée et trop rarement validée par une analyse biologique. Il peut donc être difficile de départager un effet aigu résiduel, d'un effet persistant en l'absence de ces informations.

5.3 Peu de contrôle pour les facteurs de confusion potentiels

Bien que plusieurs caractéristiques socioéconomiques soient généralement prises en compte lors de l'analyse des résultats, ce n'est pas toujours le cas pour plusieurs autres facteurs pouvant affecter ces mêmes résultats.

Sexe/genre

Parmi les études retenues aux fins du présent document, seule la revue de Blest-Hopley (2019) portant sur les différences dans l'activation de certaines zones du cerveau lors de tâches cognitives a relevé un effet de genre. D'autres études originales semblent indiquer certains effets de genre. Une vulnérabilité supérieure des hommes aux effets délétères d'une consommation régulière pour certains tests cognitifs est également relevée dans trois études (Hirst et collab., 2021; Martin et collab., 2021; Savulich et collab., 2021). Il a été observé que la redistribution des récepteurs opioïdes découlant d'une exposition aiguë au THC chez le rat est spécifique au sexe, suggérant que la plasticité synaptique et/ou les processus d'apprentissage liés aux opioïdes diffèrent en fonction du sexe (Windisch et collab., 2021). Ces mécanismes pourraient mener aux différences observées dans les études mentionnées précédemment et portant sur un usage chronique de cannabis. De plus, des expositions répétées au THC chez des rats et des souris adolescents suggèrent que certaines différences persistantes entre les sexes pourraient être occasionnées par des changements synaptiques liés à l'activité œstrogénique (Le et collab., 2021). La notion de sexe au sens biologique devrait donc être prise en considération dans les études sur le cannabis.

Génétique

L'aspect génétique comme un facteur de risque pour le développement d'effets délétères associés à la consommation de cannabis est fréquemment proposé, bien qu'un nombre relativement faible d'études ait évalué cet aspect. Parce que des gènes comme COMT peuvent être associés à la fois à des troubles d'usage et à d'autres problèmes de santé mentale, ces découvertes remettent en question le lien de causalité que l'on cherche à démontrer entre l'usage de cannabis et le développement de certains effets sanitaires indésirables. Ces effets paraissent associés à l'usage de cannabis possiblement seulement parce qu'ils partagent un facteur de risque génétique commun. Une contribution génétique est rapportée pour les effets du cannabis sur le métabolisme des os (Ehkeranz et collab., 2019), le syndrome d'hyperémèse du cannabis (Russo et collab., 2021), les symptômes dépressifs (Forrester et Jahan., 2019) et le risque de psychose (van der Steur et collab., 2020; Hanna et collab., 2017). La décision d'utiliser le cannabis en soi et l'usage problématique possèdent une composante génétique comme observée dans les études de jumeaux et les études d'association pangénomique (Levine et collab., 2017). Les variants génétiques identifiés dans ces études sont aussi impliqués dans la schizophrénie et la dépression. Des études récentes ont observé une association entre la présence de certains gènes ou de variations épigénétiques et la sensibilité initiale de la réponse aiguë au THC (Blest-Hopley et collab., 2021; Parks et collab., 2021).

Tabac/alcool/autres drogues

Les effets du tabac sur la santé sont bien mieux connus que ceux engendrés par la consommation de cannabis. Comme rapporté dans certaines des revues présentées, les effets du tabac peuvent s'additionner à ceux du cannabis (p. ex. certains effets respiratoires) ou encore produire des effets opposés (p. ex. des effets sur la matière grise). Certains effets du tabac sont aussi très similaires à ceux relevés pour la consommation régulière de cannabis. Bien que la très grande majorité des études ajustent leurs analyses pour tenir compte de la consommation de tabac, le faible nombre d'usagers de cannabis exclusifs limite la pertinence de cet ajustement.

La consommation d'alcool est aussi très courante chez les usagers de cannabis et dans une moindre mesure, l'usage d'autres drogues, licites ou illicites. L'ECAD de 2019 rapporte que 75,4 % des Canadiens de plus de 15 ans ayant consommé du cannabis au cours des douze derniers mois ont aussi consommé de l'alcool, du tabac ou des drogues (ECAD, 2019). La consommation de ces substances peut avoir des effets négatifs sur plusieurs systèmes du corps, d'où l'importance d'en tenir compte lorsque l'on cherche à évaluer les effets propres au cannabis.

Médication et interactions

Les composés contenus dans le cannabis peuvent altérer le métabolisme de certains médicaments et vice-versa, ce qui pourrait augmenter les effets indésirables de l'une ou l'autre des substances ou diminuer l'efficacité de la médication. L'utilisation chronique de médication devrait donc toujours être prise en compte, y compris dans les études observationnelles.

Comorbidités

Il est reconnu qu'un débalancement du système endocannabinoïde puisse être à l'origine de troubles neurologiques, psychiatriques ou métaboliques. Ainsi, pour certains troubles, la consommation de cannabis pourrait au moins en partie atténuer ce débalancement. Cela pourrait expliquer pourquoi on rapporte une meilleure performance cognitive suivant la consommation de cannabis pour les individus schizophrènes (Hanna et collab., 2017) ou avec un trouble de l'attention avec hyperactivité (Stueber & Cuttler, 2021). Ceci est probablement dû au fait que ces deux affections sont associées à une altération des niveaux de dopamine dans certaines régions du cerveau. Puisque le système endocannabinoïde est impliqué dans la régulation de la dopamine, la consommation de cannabinoïdes peut, de manière aiguë, contribuer à améliorer la performance cognitive chez ces individus. La consommation chronique cependant pourrait aggraver ces conditions. Il importe donc de considérer les comorbidités chez les usagers réguliers de cannabis puisque certaines de ces conditions pourraient biaiser l'interprétation des résultats.

Enfin, l'exclusion de certaines populations (p. ex. les usagers ayant un trouble de santé mentale diagnostiqué autre qu'un désordre d'usage du cannabis) dans les études permet de cerner plus facilement des effets sur la santé en contrôlant pour de possibles facteurs de confusion (comorbidités, facteurs de risques, etc.), mais empêche la généralisation des résultats à l'ensemble des consommateurs de cannabis.

6 CONCLUSION

La consommation quotidienne ou quasi quotidienne de cannabis à long terme peut être associée à des effets indésirables sur la santé, effets qui diffèrent souvent de ceux associés à une intoxication aiguë au THC. Les effets relevés touchent plusieurs systèmes du corps humain et certaines associations ont pu être relevées avec les paramètres de consommation (tableau 1).

Alors que les formes, la composition et les modes de consommation du cannabis continuent d'évoluer, des effets de nature et d'ampleur variables seront probablement observés. La forme des produits du cannabis consommés dans les études n'est généralement pas abordée, mais il est possible d'assumer que la combustion est principalement en cause. Bien que certaines études animales aient pu confirmer la plausibilité que le THC puisse induire certains des effets répertoriés, il n'est pas possible d'exclure que plusieurs de ces effets soient causés par les produits de la combustion plutôt que par les cannabinoïdes en soi. Plusieurs effets sur la santé sont aussi similaires à ceux engendrés par la fumée de tabac, ce qui souligne l'importance de distinguer les effets associés à la substance de ceux propres au mode de consommation.

Également, l'isolation et la mise en marché de nombreux cannabinoïdes présents à l'état de trace dans les plants pourraient influencer la composition et la nature des produits disponibles, nécessitant des études sur ces composés et leurs effets. Afin d'identifier ces effets indésirables rapidement et de pouvoir les associer avec une cause en particulier, il est primordial de mieux documenter les paramètres de consommation du cannabis chez les patients et les sujets d'étude. Des études rigoureuses et de grandes envergures doivent être réalisées afin de réconcilier les résultats divergents souvent rapportés pour une majorité d'effets. La légalisation du cannabis et la modulation des perceptions sociales et individuelles quant à la divulgation de la consommation de cannabis devraient contribuer à faciliter la collecte d'informations plus complètes sur les caractéristiques des produits consommés ainsi que la consommation réelle des usagers.

Tableau 1 Facteurs ayant un impact sur l'association entre la consommation chronique de cannabis et un effet santé donné*

Effets santé	Âge initiation	Durée de consommation	Fréquence de consommation	Teneur THC	Amélioration avec abstinence
Respiratoires					
Symptômes respiratoires Bronchites chroniques		✓	✓		✓
Cardiaques					
Infarctus du myocarde Dysrythmies			✓ ✓		
Cognitifs					
Altérations structurelles Altérations fonctionnelles Altérations cognitives	✓ ✓		✓ ✓ ✓		 ✓ ✓
Mentaux					
Risque de psychose Risque de dépendance Dépression et anxiété	✓ ✓ ✓	✓	✓ ✓ ✓	✓	
Oncologiques					
Tumeur des cellules germinales testiculaires		✓	✓		
Gastro-intestinaux					
Syndrome d'hyperémèse cannabinoïde			✓	✓	✓
Oraux					
Maladies parodontales			✓		

* L'absence de crochet ne signifie pas qu'il n'y a pas d'impact de ce facteur sur l'association, mais simplement qu'elle n'est pas significative ou qu'elle n'est pas documentée.

7 RÉFÉRENCES

- Andrews, J. A., Severson, H. H., Lichtenstein, E., & Gordon, J. S. (1998). Relationship between tobacco use and self-reported oral hygiene habits. *The Journal of the American Dental Association*, 129(3), 313-320. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.1998.0205>
- Association québécoise des neuropsychologues. (2021). *Cognition*. Association québécoise des neuropsychologues. <https://aqnp.ca/category/cognition/>
- Bellocchio, L., Inchingolo, A. D., Inchingolo, A. M., Lorusso, F., Malcangi, G., Santacroce, L., Scarano, A., Bordea, I. R., Hazballa, D., D'Oria, M. T., Isacco, C. G., Nucci, L., Serpico, R., Tartaglia, G. M., Giovanniello, D., Contaldo, M., Farronato, M., Dipalma, G., & Inchingolo, F. (2021). Cannabinoids Drugs and Oral Health-From Recreational Side-Effects to Medicinal Purposes: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(15), 8329. <https://doi.org/10.3390/ijms22158329>
- Binkowska, A. A., Jakubowska, N., Krystecka, K., Galant, N., Piotrowska-Cyplik, A., & Brzezicka, A. (2021). Theta and Alpha Oscillatory Activity During Working Memory Maintenance in Long-Term Cannabis Users: The Importance of the Polydrug Use Context. *Frontiers in Human Neuroscience*, 15, 740277. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.740277>
- Blasio, A. M. D., Vignali, M., & Gentilini, D. (2013). The endocannabinoid pathway and the female reproductive organs. *Journal of Molecular Endocrinology*, 50(1), R1-R9. <https://doi.org/10.1530/JME-12-0182>
- Blest-Hopley, G., Colizzi, M., Prata, D., Giampietro, V., Brammer, M., McGuire, P., & Bhattacharyya, S. (2021). Epigenetic Mediation of AKT1 rs1130233's Effect on Delta-9-Tetrahydrocannabinol-Induced Medial Temporal Function during Fear Processing. *Brain Sciences*, 11(9), 1240. <https://doi.org/10.3390/brainsci11091240>
- Blest-Hopley, G., Giampietro, V., & Bhattacharyya, S. (2018). Residual effects of cannabis use in adolescent and adult brains—A meta-analysis of fMRI studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 26-41. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.03.008>
- Blest-Hopley, G., Giampietro, V., & Bhattacharyya, S. (2019). Regular cannabis use is associated with altered activation of central executive and default mode networks even after prolonged abstinence in adolescent users: Results from a complementary meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 45-55. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.10.026>
- Blithikioti C., Miquel L., Batalla A., Rubio B., Maffei G., Herreros I., Gual A., Verschure P., & Balcells-Olivero M. (2019). Cerebellar alterations in cannabis users: A systematic review. *Addiction Biology*, 24(6), 1121-1137. <https://doi.org/10.1111/adb.12714>
- Bonnet, U., & Preuss, U. W. (2017). The cannabis withdrawal syndrome: Current insights. *Substance abuse and rehabilitation*, 8(101558476), 9-37. <https://doi.org/10.2147/SAR.S109576>
- Bozkurt, T. E. (2019). Endocannabinoid System in the Airways. *Molecules*, 24(24), 4626. <https://doi.org/10.3390/molecules24244626>
- Brents, L. K. (2016). Marijuana, the Endocannabinoid System and the Female Reproductive System. *The Yale journal of biology and medicine*, 89(2), 175-191.

- Busardo, F. P., Pellegrini, M., Klein, J., & di Luca, N. M. (2017). Neurocognitive Correlates in Driving Under the Influence of Cannabis. *CNS & neurological disorders drug targets*, 16(5), 534-540. <https://doi.org/10.2174/1871527316666170424115455>
- Callaghan, R. C., Sanches, M., Benny, C., Stockwell, T., Sherk, A., & Kish, S. J. (2019). Who consumes most of the cannabis in Canada? Profiles of cannabis consumption by quantity. *Drug and Alcohol Dependence*, 205, 107587. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.107587>
- Canada, S. (2020, décembre 21). *Enquête canadienne sur le cannabis de 2020: Sommaire* [Sondages]. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/drogues-medicaments/cannabis/recherches-donnees/enquete-canadienne-cannabis-2020-sommaire.html>
- Carrigan, N., & Barkus, E. (2016). A systematic review of the relationship between psychological disorders or substance use and self-reported cognitive failures. *Cognitive neuropsychiatry*, 21(6), 539-564. <https://doi.org/10.1080/13546805.2016.1250620>
- Carvalho, R. K., Rocha, T. L., Fernandes, F. H., Gonçalves, B. B., Souza, M. R., Araújo, A. A., Barbosa, C. C., Silva, D. M., Campos, H. M., Tomazett, M. V., Ghedini, P. C., Guimarães, F. S., Andersen, M. L., Santos, F. C. A., & Mazaro-Costa, R. (2021). Decreasing sperm quality in mice subjected to chronic cannabidiol exposure: New insights of cannabidiol-mediated male reproductive toxicity. *Chemico-Biological Interactions*, 109743. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109743>
- Caulkins, J. P., & Kilborn, M. L. (2020). Lower-Risk Cannabis Use Guidelines: Will Users Listen? *American Journal of Public Health*, 110(1), 71-72. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2019.305420>
- Chaffee, B. W. (2021). Cannabis Use and Oral Health in a National Cohort of Adults. *Journal of the California Dental Association*, 49(8), 493-501.
- Chandra, S., Radwan, M. M., Majumdar, C. G., Church, J. C., Freeman, T. P., & ElSohly, M. A. (2019). New trends in cannabis potency in USA and Europe during the last decade (2008-2017). *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 269(1), 5-15. <https://doi.org/10.1007/s00406-019-00983-5>
- Cheetham, A., Allen, N. B., Whittle, S., Simmons, J. G., Yücel, M., & Lubman, D. I. (2012). Orbitofrontal volumes in early adolescence predict initiation of cannabis use: A 4-year longitudinal and prospective study. *Biological Psychiatry*, 71(8), 684-692. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.10.029>
- Cohen, K., & Weinstein, A. (2018). The Effects of Cannabinoids on Executive Functions: Evidence from Cannabis and Synthetic Cannabinoids-A Systematic Review. *Brain sciences*, 8(3). <https://doi.org/10.3390/brainsci8030040>
- Colizzi, M., McGuire, P., Pertwee, R. G., & Bhattacharyya, S. (2016). Effect of cannabis on glutamate signalling in the brain: A systematic review of human and animal evidence. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 64(0a7, 7806090), 359-381. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.010>
- Cosker, E., Schwitzer, T., Ramoz, N., Ligier, F., Lalanne, L., Gorwood, P., Schwan, R., & Laprevote, V. (2018). The effect of interactions between genetics and cannabis use on neurocognition. A review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 95-106. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.11.024>
- Cuttler, C., Spradlin, A., & McLaughlin, R. J. (2018). A naturalistic examination of the perceived effects of cannabis on negative affect. *Journal of Affective Disorders*, 235, 198-205. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.04.054>

- Cyrus, E., Coudray, M. S., Kiplagat, S., Mariano, Y., Noel, I., Galea, J. T., Hadley, D., Dévieux, J. G., & Wagner, E. (2021). A review investigating the relationship between cannabis use and adolescent cognitive functioning. *Current Opinion in Psychology*, 38, 38-48. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2020.07.006>
- Dawidowicz, A. L., Olszowy-Tomczyk, M., & Typek, R. (2021). Synergistic and antagonistic antioxidant effects in the binary cannabinoids mixtures. *Fitoterapia*, 153, 104992. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2021.104992>
- Debenham, J., Birrell, L., Champion, K., Lees, B., Yücel, M., & Newton, N. (2021). Neuropsychological and neurophysiological predictors and consequences of cannabis and illicit substance use during neurodevelopment: A systematic review of longitudinal studies. *The Lancet. Child & Adolescent Health*, 5(8), 589-604. [https://doi.org/10.1016/s2352-4642\(21\)00051-1](https://doi.org/10.1016/s2352-4642(21)00051-1)
- DiPatrizio, N. V. (2016). Endocannabinoids in the Gut. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 1(1), 67-77. <https://doi.org/10.1089/can.2016.0001>
- Doherty, G. J., & de Paula, B. H. R. (2021). Cannabinoids in glioblastoma multiforme—Hype or hope? *British Journal of Cancer*, 124(8), 1341-1343. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01265-5>
- Ehrenkranz, J., & Levine, M. A. (2019). Bones and Joints: The Effects of Cannabinoids on the Skeleton. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 104(10), 4683-4694. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00665>
- EQC. (2021). *Enquête québécoise sur le cannabis 2019 — La consommation de cannabis et les perceptions des Québécois. Portrait et évolution de 2018 à 2021.*
- Figueiredo, P. R., Tolomeo, S., Steele, J. D., & Baldacchino, A. (2020). Neurocognitive consequences of chronic cannabis use: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 358-369. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.10.014>
- Fletcher, C., & Peto, R. (1977). The natural history of chronic airflow obstruction. *British Medical Journal*, 1(6077), 1645-1648.
- Forrester, S. Y., & Jahan, N. (2020). Depression Onset in Long-term Adolescent Cannabinoid Use: A Neurobiological Review. *Cureus*, 12(4), e7759. <https://doi.org/10.7759/cureus.7759>
- Ganesh, S., Cortes-Briones, J., Ranganathan, M., Radhakrishnan, R., Skosnik, P. D., & D'Souza, D. C. (2020). Psychosis-relevant effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol: A mega analysis of individual participant—data from human laboratory studies. *Journal of Neuropsychopharmacology*, 23(9), 559-570. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa031>
- Ganzer, F., Broning, S., Kraft, S., Sack, P.-M., & Thomasius, R. (2016). Weighing the Evidence: A Systematic Review on Long-Term Neurocognitive Effects of Cannabis Use in Abstinent Adolescents and Adults. *Neuropsychology review*, 26(2), 186-222. <https://doi.org/10.1007/s11065-016-9316-2>
- Ghasemiesfe, M., Barrow, B., Leonard, S., Keyhani, S., & Korenstein, D. (2019). Association Between Marijuana Use and Risk of Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*, 2(11), e1916318. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.16318>
- Ghasemiesfe, M., Ravi, D., Vali, M., Korenstein, D., Arjomandi, M., Frank, J., Austin, P. C., & Keyhani, S. (2018). Marijuana Use, Respiratory Symptoms, and Pulmonary Function: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 169(2), 106-115. <https://doi.org/10.7326/M18-0522>

- Glogauer, J., & Blay, J. (2021). Cannabinoids, their cellular receptors, and effects on the invasive phenotype of carcinoma and metastasis. *Cancer Reports (Hoboken, N.J.)*, e1475. <https://doi.org/10.1002/cnr2.1475>
- Gorey, C., Kuhns, L., Smaragdi, E., Kroon, E., & Cousijn, J. (2019). Age-related differences in the impact of cannabis use on the brain and cognition: A systematic review. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 269(1), 37-58. <https://doi.org/10.1007/s00406-019-00981-7>
- Halladay, J. E., MacKillop, J., Munn, C., Jack, S. M., & Georgiades, K. (2020). Cannabis Use as a Risk Factor for Depression, Anxiety, and Suicidality: Epidemiological Associations and Implications for Nurses. *Journal of Addictions Nursing*, 31(2), 92-101. <https://doi.org/10.1097/JAN.0000000000000334>
- Hanna, R. C., Perez, J. M., & Ghose, S. (2017). Cannabis and development of dual diagnoses: A literature review. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 43(4), 442-455. <https://doi.org/10.1080/00952990.2016.1213273>
- Hasin, D., & Walsh, C. (2020). Cannabis Use, Cannabis Use Disorder, and Comorbid Psychiatric Illness: A Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine*, 10(1). <https://doi.org/10.3390/jcm10010015>
- Hehemann, M. C., Raheem, O. A., Rajanahally, S., Holt, S., Chen, T., Fustok, J. N., Song, K., Rylander, H., Chow, E., Ostrowski, K. A., Muller, C. H., & Walsh, T. J. (2021). Evaluation of the impact of marijuana use on semen quality: A prospective analysis. *Therapeutic Advances in Urology*, 13, 17562872211032484. <https://doi.org/10.1177/17562872211032484>
- Hirst, R., Vaughn, D., Arastu, S., Deneen, A., & Pilavjian, H. (2021). Female Sex as a Protective Factor in the Effects of Chronic Cannabis Use on Verbal Learning and Memory. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 27(6), 581-591. <https://doi.org/10.1017/S1355617721000217>
- Husni, A. S., McCurdy, C. R., Radwan, M. M., Ahmed, S. A., Slade, D., Ross, S. A., ElSohly, M. A., & Cutler, S. J. (2014). Evaluation of phytocannabinoids from high-potency Cannabis sativa using in vitro bioassays to determine structure-activity relationships for cannabinoid receptor 1 and cannabinoid receptor 2. *Medicinal Chemistry Research*, 23(9), 4295-4300. <https://doi.org/10.1007/s00044-014-0972-6>
- Iannotti, F. A., & Marzo, V. D. (2021). The gut microbiome, endocannabinoids and metabolic disorders. *Journal of Endocrinology*, 248(2), R83-R97. <https://doi.org/10.1530/JOE-20-0444>
- Ibarra-Lecue, I., Pilar-Cuéllar, F., Muguruza, C., Florensa-Zanuy, E., Díaz, Á., Urigüen, L., Castro, E., Pazos, A., & Callado, L. F. (2018). The endocannabinoid system in mental disorders: Evidence from human brain studies. *Biochemical Pharmacology*, 157, 97-107. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.07.009>
- Jacobson, M. R., Watts, J. J., Boileau, I., Tong, J., & Mizrahi, R. (2019). A systematic review of phytocannabinoid exposure on the endocannabinoid system: Implications for psychosis. *European Neuropsychopharmacology*, 29 (3), 330-348. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.12.014>
- Jouanous, E., Raymond, V., Lapeyre-Mestre, M., & Wolff, V. (2017). What is the Current Knowledge About the Cardiovascular Risk for Users of Cannabis-Based Products? A Systematic Review. *Current Atherosclerosis Reports*, 19(6), 26. <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0663-0>
- Kamal, B. S., Kamal, F., & Lantela, D. E. (2018). Cannabis and the Anxiety of Fragmentation—A Systems Approach for Finding an Anxiolytic Cannabis Chemotype. *Frontiers in Neuroscience*, 12. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2018.00730>

- Keboa, M. T., Enriquez, N., Martel, M., Nicolau, B., & Macdonald, M. E. (2020). Oral Health Implications of Cannabis Smoking: A Rapid Evidence Review. *Journal (Canadian Dental Association)*, 86, k2.
- Khan, N., Shah, M., Malik, M. O., Badshah, H., Habib, S. H., Shah, I., & Shah, F. A. (2021). The effects of tobacco and cannabis use on semen and endocrine parameters in infertile males. *Human Fertility (Cambridge, England)*, 1-9. <https://doi.org/10.1080/14647273.2021.1969042>
- Kolar, D. (2018). Addictive potential of novel treatments for refractory depression and anxiety. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 14(101240304), 1513-1519. <https://doi.org/10.2147/NDT.S167538>
- Kopach, O., Vats, J., Netsyk, O., Voitenko, N., Irving, A., & Fedirko, N. (2012). Cannabinoid receptors in submandibular acinar cells: Functional coupling between saliva fluid and electrolytes secretion and Ca²⁺ signalling. *Journal of Cell Science*, 125(8), 1884-1895. <https://doi.org/10.1242/jcs.088930>
- Kozono, S., Matsuyama, T., Biwasa, K. K., Kawahara, K., Nakajima, Y., Yoshimoto, T., Yonamine, Y., Kadomatsu, H., Tancharoen, S., Hashiguchi, T., Noguchi, K., & Maruyama, I. (2010). Involvement of the endocannabinoid system in periodontal healing. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 394(4), 928-933. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.03.080>
- Krzyzanowski, D. J., & Purdon, S. E. (2020). Duration of abstinence from cannabis is positively associated with verbal learning performance: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology*, 34(3), 359-372. <https://doi.org/10.1037/neu0000615>
- Ladha, K. S., Mistry, N., Wijeyesundera, D. N., Clarke, H., Verma, S., Hare, G. M. T., & Mazer, C. D. (2021). Recent cannabis use and myocardial infarction in young adults: A cross-sectional study. *CMAJ*, 193(35), E1377-E1384. <https://doi.org/10.1503/cmaj.202392>
- Lal, S., Shekher, A., Puneet, null, Narula, A. S., Abrahamse, H., & Gupta, S. C. (2021). Cannabis and its constituents for cancer: History, biogenesis, chemistry and pharmacological activities. *Pharmacological Research*, 163, 105302. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105302>
- Landucci, E., Mazzantini, C., Lana, D., Davolio, P. L., Giovannini, M. G., & Pellegrini-Giampietro, D. E. (2021). Neuroprotective Effects of Cannabidiol but Not Δ^9 -Tetrahydrocannabinol in Rat Hippocampal Slices Exposed to Oxygen-Glucose Deprivation: Studies with Cannabis Extracts and Selected Cannabinoids. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(18), 9773. <https://doi.org/10.3390/ijms22189773>
- Le, A. A., Quintanilla, J., Amani, M., Piomelli, D., Lynch, G., & Gall, C. M. (2021). Persistent sexually dimorphic effects of adolescent THC exposure on hippocampal synaptic plasticity and episodic memory in rodents. *Neurobiology of Disease*, 162, 105565. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2021.105565>
- Lee, R. S. C., Hoppenbrouwers, S., & Franken, I. (2019). A Systematic Meta-Review of Impulsivity and Compulsivity in Addictive Behaviors. *Neuropsychology review*, 29(1), 14-26. <https://doi.org/10.1007/s11065-019-09402-x>
- Levine, A., Clemenza, K., Rynn, M., & Lieberman, J. (2017). Evidence for the Risks and Consequences of Adolescent Cannabis Exposure. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 56(3), 214-225. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.12.014>

- Lorenzetti, V., Chye, Y., Silva, P., Solowij, N., & Roberts, C. A. (2019). Does regular cannabis use affect neuroanatomy? An updated systematic review and meta-analysis of structural neuroimaging studies. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 269(1), 59-71. <https://doi.org/10.1007/s00406-019-00979-1>
- Lorenzetti, V., Hoch, E., & Hall, W. (2020). Adolescent cannabis use, cognition, brain health and educational outcomes: A review of the evidence. *European Neuropsychopharmacology*, 169-180. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.03.012>
- Lovell, M. E., Akhurst, J., Padgett, C., Garry, M. I., & Matthews, A. (2020). Cognitive outcomes associated with long-term, regular, recreational cannabis use in adults: A meta-analysis. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 28(4), 471-494. <https://doi.org/10.1037/pha0000326>
- Mammen, G., Rueda, S., Roerecke, M., Bonato, S., Lev-Ran, S., & Rehm, J. (2018). Association of Cannabis with Long-Term Clinical Symptoms in Anxiety and Mood Disorders: A Systematic Review of Prospective Studies. *The Journal of clinical psychiatry*, 79(4). <https://doi.org/10.4088/JCP.17r11839>
- Martin, A. M. S., D'Souza, D. C., Newman, S. D., Hetrick, W. P., & O'Donnell, B. F. (2021). Differential Cognitive Performance in Females and Males with Regular Cannabis Use. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 27(6), 570-580. <https://doi.org/10.1017/S1355617721000606>
- Meehan-Atrash, J., Korzun, T., & Ziegler, A. (2019). Cannabis Inhalation and Voice Disorders: A Systematic Review. *JAMA Otolaryngology – Head and Neck Surgery*, 145(10), 956-964. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2019.1986>
- Meier, M. H., Caspi, A., Danese, A., Fisher, H. L., Houts, R., Arseneault, L., & Moffitt, T. E. (2018). Associations between adolescent cannabis use and neuropsychological decline: A longitudinal co-twin control study. *Addiction (Abingdon, England)*, 113 (2), 257-265. <https://doi.org/10.1111/add.13946>
- Meyer, E., Bonato, J. M., Mori, M. A., Mattos, B. A., Guimarães, F. S., Milani, H., de Campos, A. C., & de Oliveira, R. M. W. (2021). Cannabidiol Confers Neuroprotection in Rats in a Model of Transient Global Cerebral Ischemia: Impact of Hippocampal Synaptic Neuroplasticity. *Molecular Neurobiology*. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02479-7>
- Modi, V., Singh, A., & Shirani, J. (2021). Marijuana Use and Stress Cardiomyopathy in the Young. *Cureus*, 13(10), e18575. <https://doi.org/10.7759/cureus.18575>
- Mohammed, A. M., Khardali, I. A., Oraiby, M. E., Hakami, A. F., Shaheen, E. S., Ageel, I. M., Abutawil, E. H., & Abu-Taweel, G. M. (2021). Anxiety, depression-like behaviors and biochemistry disorders induced by cannabis extract in female mice. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28(11), 6097-6111. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.08.085>
- Moir, D., Rickert, W. S., Levasseur, G., Larose, Y., Maertens, R., White, P., & Desjardins, S. (2008). A comparison of mainstream and sidestream marijuana and tobacco cigarette smoke produced under two machine smoking conditions. *Chemical Research in Toxicology*, 21(2), 494-502. <https://doi.org/10.1021/tx700275p>
- Moreno, E., Cavic, M., Krivokuca, A., Casadó, V., & Canela, E. (2019). The Endocannabinoid System as a Target in Cancer Diseases: Are We There Yet? *Frontiers in Pharmacology*, 10. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2019.00339>

- Myles, H., Myles, N., & Large, M. (2016). Cannabis use in first episode psychosis: Meta-analysis of prevalence, and the time course of initiation and continued use. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 50(3), 208-219. <https://doi.org/10.1177/0004867415599846>
- Nader, D. A., & Sanchez, Z. M. (2018). Effects of regular cannabis use on neurocognition, brain structure, and function: A systematic review of findings in adults. *The American journal of drug and alcohol abuse*, 44(1), 4-18. <https://doi.org/10.1080/00952990.2017.1306746>
- National Academies of Sciences, E., and Medicine. (2017). *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research*. <https://doi.org/10.17226/24625>
- Nidadavolu, P., Bilkei-Gorzo, A., Krämer, M., Schürmann, B., Palmisano, M., Beins, E. C., Madea, B., & Zimmer, A. (2021). Efficacy of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) Alone or in Combination With a 1:1 Ratio of Cannabidiol (CBD) in Reversing the Spatial Learning Deficits in Old Mice. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13, 718850. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.718850>
- Nielsen, J. E., Rolland, A. D., Rajpert-De Meyts, E., Janfelt, C., Jørgensen, A., Winge, S. B., Kristensen, D. M., Juul, A., Chalmel, F., Jégou, B., & Skakkebaek, N. E. (2019). Characterisation and localisation of the endocannabinoid system components in the adult human testis. *Scientific Reports*, 9(1), 12866. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49177-y>
- Pacher, P., Steffens, S., Haskó, G., Schindler, T. H., & Kunos, G. (2018). Cardiovascular effects of marijuana and synthetic cannabinoids: The good, the bad, and the ugly. *Nature Reviews Cardiology*, 15(3), 151-166. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.130>
- Pagotto, U., Marsicano, G., Cota, D., Lutz, B., & Pasquali, R. (2006). The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocrine Reviews*, 27(1), 73-100. <https://doi.org/10.1210/er.2005-0009>
- Parks, C., Rogers, C. M., Prins, P., Williams, R. W., Chen, H., Jones, B. C., Moore, B. M., & Mulligan, M. K. (2021). Genetic Modulation of Initial Sensitivity to Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) Among the BXD Family of Mice. *Frontiers in Genetics*, 12, 659012. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.659012>
- Pocuca, N., Walter, T. J., Minassian, A., Young, J. W., Geyer, M. A., & Perry, W. (2021). The Effects of Cannabis Use on Cognitive Function in Healthy Aging: A Systematic Scoping Review. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 36(5), 673-685. <https://doi.org/10.1093/arclin/acia105>
- Power, E., Sabherwal, S., Healy, C., Neill, A. O., Cotter, D., & Cannon, M. (2021). Intelligence quotient decline following frequent or dependent cannabis use in youth: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Psychological Medicine*, 51(2), 194-200. <https://doi.org/10.1017/S0033291720005036>
- Québec, I. de la statistique du. (2021). *Enquête québécoise sur le cannabis 2021*. Institut de la Statistique du Québec. <https://statistique.quebec.ca/fr/document/enquete-quebecoise-sur-le-cannabis-2021>
- Ramlakhan, J. U., Zomorodi, R., Downar, J., Blumberger, D. M., Daskalakis, Z. J., George, T. P., Kiang, M., & Barr, M. S. (2018). Using Mismatch Negativity to Investigate the Pathophysiology of Substance Use Disorders and Comorbid Psychosis. *Clinical EEG and neuroscience*, 49(4), 226-237. <https://doi.org/10.1177/1550059418760077>

- Ramlakhan J.U., Ma M., Zomorodi R., Blumberger D.M., Noda Y., & Barr M.S. (2021). The role of gamma oscillations in the pathophysiology of substance use disorders. *Journal of Personalized Medicine*, 11(1), 1-18. <https://doi.org/10.3390/jpm11010017>
- Ribeiro, L. I., & Ind, P. W. (2016). Effect of cannabis smoking on lung function and respiratory symptoms: A structured literature review. *NPJ primary care respiratory medicine*, 26(101631999), 16071. <https://doi.org/10.1038/npjpcrm.2016.71>
- Richards, J. R., Bing, M. L., Moulin, A. K., Elder, J. W., Rominski, R. T., Summers, P. J., & Laurin, E. G. (2019). Cannabis use and acute coronary syndrome. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 57(10), 831-841. <https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1601735>
- Richards, J. R., Blohm, E., Toles, K. A., Jarman, A. F., Ely, D. F., & Elder, J. W. (2020). The association of cannabis use and cardiac dysrhythmias: A systematic review. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 58(9), 861-869. <https://doi.org/10.1080/15563650.2020.1743847>
- Roche, M., & Finn, D. P. (2010). Brain CB2 Receptors: Implications for Neuropsychiatric Disorders. *Pharmaceuticals*, 3(8), 2517-2553. <https://doi.org/10.3390/ph3082517>
- Ross, J. M., Ellingson, J. M., Frieser, M. J., Corley, R. C., Hopfer, C. J., Stallings, M. C., Wadsworth, S. J., Reynolds, C. A., & Hewitt, J. K. (2021). The effects of cannabis use on physical health: A co-twin control study. *Drug and Alcohol Dependence*, 230, 109200. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.109200>
- Russo, E. B., Spooner, C., May, L., Leslie, R., & Whiteley, V. L. (2021). Cannabinoid Hyperemesis Syndrome Survey and Genomic Investigation. *Cannabis and Cannabinoid Research*. <https://doi.org/10.1089/can.2021.0046>
- Savulich, G., Rychik, N., Lamberth, E., Hareli, M., Evins, A. E., Sahakian, B. J., & Schuster, R. M. (2021). Sex Differences in Neuropsychological Functioning are Domain-Specific in Adolescent and Young Adult Regular Cannabis Users. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 27(6), 592-606. <https://doi.org/10.1017/S1355617720001435>
- Schrott, R., & Murphy, S. K. (2020). Cannabis use and the sperm epigenome: A budding concern? *Environmental epigenetics*, 6(1), dvaa002. <https://doi.org/10.1093/eep/dvaa002>
- Schrott, R., Murphy, S. K., Modliszewski, J. L., King, D. E., Hill, B., Itchon-Ramos, N., Raburn, D., Price, T., Levin, E. D., Vandrey, R., Corcoran, D. L., Kollins, S. H., & Mitchell, J. T. (2021). Refraining from use diminishes cannabis-associated epigenetic changes in human sperm. *Environmental Epigenetics*, 7(1), dvab009. <https://doi.org/10.1093/eep/dvab009>
- Scott, E. P., Brennan, E., & Benitez, A. (2019). A Systematic Review of the Neurocognitive Effects of Cannabis Use in Older Adults. *Current addiction reports*, 6(4), 443-455. <https://doi.org/10.1007/s40429-019-00285-9>
- Scott, J. C., Slomiak, S. T., Jones, J. D., Rosen, A. F. G., Moore, T. M., & Gur, R. C. (2018). Association of cannabis with cognitive functioning in adolescents and young adults: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 75(6), 585-595. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.0335>
- Sharpe, L., Sinclair, J., Kramer, A., de Manincor, M., & Sarris, J. (2020). Cannabis, a cause for anxiety? A critical appraisal of the anxiogenic and anxiolytic properties. *Journal of Translational Medicine*, 18(1), 374. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02518-2>

- Sideli, L., Quigley, H., La Cascia, C., & Murray, R. M. (2020). Cannabis Use and the Risk for Psychosis and Affective Disorders. *Journal of dual diagnosis, 16*(1), 22-42. <https://doi.org/10.1080/15504263.2019.1674991>
- Simpson, K. A., Cho, J., & Barrington-Trimis, J. L. (2021). The association of type of cannabis product used and frequency of use with problematic cannabis use in a sample of young adult cannabis users. *Drug and Alcohol Dependence, 226*, 108865. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108865>
- Sophocleous, A., Yiallourides, M., Zeng, F., Pantelas, P., Stylianou, E., Li, B., Carrasco, G., & Idris, A. I. (2022). Association of cannabinoid receptor modulation with normal and abnormal skeletal remodelling: A systematic review and meta-analysis of *in vitro*, *in vivo* and human studies. *Pharmacological Research, 175*, 105928. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105928>
- Sorensen C.J., DeSanto K., Borgelt L., Phillips K. T., & Monte A.A. (2017). Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment—a Systematic Review. *Journal of Medical Toxicology, 13*(1), 71-87. <https://doi.org/10.1007/s13181-016-0595-z>
- Sorkhou, M., Bedder, R. H., & George, T. P. (2021). The Behavioral Sequelae of Cannabis Use in Healthy People: A Systematic Review. *Frontiers in Psychiatry, 12*, 630247. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.630247>
- Stueber, A., & Cuttler, C. (2021). Self-Reported Effects of Cannabis on ADHD Symptoms, ADHD Medication Side Effects, and ADHD-Related Executive Dysfunction. *Journal of Attention Disorders, 10870547211050948*. <https://doi.org/10.1177%2F10870547211050949>
- Svíženská, I., Dubový, P., & Šulcová, A. (2008). Cannabinoid receptors 1 and 2 (CB1 and CB2), their distribution, ligands and functional involvement in nervous system structures—A short review. *Pharmacology Biochemistry and Behavior, 90*(4), 501-511. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2008.05.010>
- Swan, C., Ferro, M. A., & Thompson, K. (2021). Does how you use matter? The link between mode of use and cannabis-related risk. *Addictive Behaviors, 112*, 106620. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2020.106620>
- Talha, B., & Swarnkar, S. A. (2021). Xerostomia. Dans *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545287/>
- Underner M., Peiffer G., Perriot J., & Jaafari N. (2020). Asthme et usage de cannabis, de cocaïne ou d'héroïne = Asthma and cannabis, cocaine or heroin use. *Revue des maladies respiratoires, 37*(7), 572-589. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2020.06.004>
- Underner M., Urban T., Perriot J., Peiffer G., Harika-Germaneau G., & Jaafari N. (2018). Pneumothorax spontané et emphysème pulmonaire chez les consommateurs de cannabis = Spontaneous pneumothorax and lung emphysema in cannabis users. *Revue de Pneumologie Clinique, 74*(6), 400-415. <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2018.06.003>
- van der Steur, S. J., Batalla, A., & Bossong, M. G. (2020). Factors Moderating the Association Between Cannabis Use and Psychosis Risk: A Systematic Review. *Brain sciences, 10*(2). <https://doi.org/10.3390/brainsci10020097>

- Vázquez-Bourgon, J., Setién-Suero, E., Pilar-Cuéllar, F., Romero-Jiménez, R., Ortiz-García de la Foz, V., Castro, E., & Crespo-Facorro, B. (2019). Effect of cannabis on weight and metabolism in first-episode non-affective psychosis: Results from a three-year longitudinal study. *Journal of Psychopharmacology*, 33(3), 284-294. <https://doi.org/10.1177%2F0269881118822173>
- Vuckovic, S., Srebro, D., Vujovic, K. S., Vucetic, C., & Prostran, M. (2018). Cannabinoids and Pain: New Insights from Old Molecules. *Frontiers in pharmacology*, 9(101548923), 1259. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01259>
- Weinstein, A., Livny, A., & Weizman, A. (2016). Brain Imaging Studies on the Cognitive, Pharmacological and Neurobiological Effects of Cannabis in Humans: Evidence from Studies of Adult Users. *Current pharmaceutical design*, 22(42), 6366-6379. <https://doi.org/10.2174/1381612822666160822151323>
- Weston-Green, K., Clunas, H., & Jimenez Naranjo, C. (2021). A Review of the Potential Use of Pinene and Linalool as Terpene-Based Medicines for Brain Health: Discovering Novel Therapeutics in the Flavours and Fragrances of Cannabis. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 583211. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.583211>
- Wijayendran, S. B., O'Neill, A., & Bhattacharyya, S. (2018). The effects of cannabis use on salience attribution: A systematic review. *Acta Neuropsychiatrica*, 30(1), 43-57. <https://doi.org/10.1017/neu.2016.58>
- Windisch, K. A., Mazid, S., Johnson, M. A., Ashirova, E., Zhou, Y., Gergoire, L., Warwick, S., McEwen, B. S., Kreek, M. J., & Milner, T. A. (2021). Acute Delta 9-tetrahydrocannabinol administration differentially alters the hippocampal opioid system in adult female and male rats. *Synapse (New York, N.Y.)*. <https://doi.org/10.1002/syn.22218>
- Wolff, V., Lauer, V., Rouyer, O., Sellal, F., Meyer, N., Raul, J. S., Sabourdy, C., Boujan, F., Jahn, C., Beaujeux, R., & Marescaux, C. (2011). Cannabis Use, Ischemic Stroke, and Multifocal Intracranial Vasoconstriction. *Stroke*, 42(6), 1778-1780. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.610915>
- Xue, S., Husain, M. I., Zhao, H., & Ravindran, A. V. (2020). Cannabis Use and Prospective Long-Term Association with Anxiety: A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies: Usage du cannabis et association prospective a long terme avec l'anxiété : Une revue systématique et une méta-analyse d'études longitudinales. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie, clr*, 7904187, 706743720952251. <https://doi.org/10.1177%2F0706743720952251>
- Zimmer, A. (2016). A collaboration investigating endocannabinoid signalling in brain and bone. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 27(3), 229-235. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2015-0125>
- Zou, S., & Kumar, U. (2018). Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(3), 833. <https://doi.org/10.3390/ijms19030833>

ANNEXE 1 ÉLÉMENTS MÉTHODOLOGIQUES

TERMES DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

Stratégie de recherche pour Medline

#	Requête
1	*Cannabis/ae,to OR *Marijuana Smoking/ae OR "*"Marijuana use"/ae OR *Marijuana Abuse/co OR *Cannabinoids/ae,to OR *Dronabinol/ae,to OR *Medical Marijuana/ae,to
2	(mari#uana OR cannabis OR thc OR cannabinoid* OR tetrahydrocannabinol* OR dronabinol*).ti OR ("substance use".ti AND (mari#uana OR cannabis).ab)
3	(effect? OR consequence* OR outcome* OR health).ti OR (adverse effect* OR safety OR harm* OR ((cannabis OR mari#uana) ADJ induced) OR toxic* OR complication* OR cogniti* OR psycho* OR neuro* OR immuno*).ti,ab
4	2 AND 3
5	1 OR 4
6	((long term OR regular OR daily OR chronic OR prolong* OR frequent* OR cumulative OR lifetime OR persistent OR continued) ADJ5 (use? or usage or effect* or smok* or inhalation or exposure*).ti,ab
7	5 AND 6
8	limit 7 to (yr="2016 -Current" and (english or french))
9	((systematic OR state-of-the-art OR scoping OR literature OR umbrella) ADJ (review* OR overview* OR assessment*)) OR "review* of reviews" OR meta-analy* OR metaanaly* OR ((systematic OR evidence) ADJ1 assess*) OR "research evidence" OR metasynthe* OR meta-synthe*).tw. OR exp Review Literature as Topic/ OR exp Review/ OR Meta-Analysis as Topic/ OR Meta-Analysis/ OR "systematic review"/
10	8 AND 9

Stratégie de recherche pour Embase

#	Requête
1	*Cannabis/ae,to,tm,pv OR *Cannabis Smoking OR "*"Cannabis use" OR *Cannabinoids/ae,to,tm OR *Dronabinol/ae,to,tm OR *Medical cannabis/ae,to, tm
2	(mari#uana OR cannabis OR thc OR cannabinoid* OR tetrahydrocannabinol* OR dronabinol*).ti OR ("substance use".ti AND (mari#uana OR cannabis).ab)
3	(effect? OR consequence* OR outcome* OR health).ti OR (adverse effect* OR safety OR harm* OR ((cannabis OR mari#uana) ADJ induced) OR toxic* OR complication* OR cogniti* OR psycho* OR neuro* OR mental OR immuno*).ti,ab
4	2 AND 3
5	1 OR 4
6	((long term OR regular OR daily OR chronic OR prolong* OR frequent* OR cumulative OR lifetime OR persistent OR continued) ADJ5 (use? or usage or effect* or smok* or inhalation or exposure*).ti,ab
7	5 AND 6
8	limit 7 to (yr="2016 -Current" and (english or french))
9	((systematic OR state-of-the-art OR scoping OR literature OR umbrella) ADJ (review* OR overview* OR assessment*)) OR "review* of reviews" OR meta-analy* OR metaanaly* OR ((systematic OR evidence) ADJ1 assess*) OR "research evidence" OR metasynthe* OR meta-synthe*).tw. OR systematic review/ OR "systematic review (topic)"/OR meta analysis/ OR "meta analysis (topic)"/
10	8 AND 9

Stratégie de recherche pour PsychINFO

#	Requête
1	Cannabis OR Cannabinoids OR Tetrahydrocannabinol OR Hashish OR Marijuana OR Marijuana Usage OR Cannabis Use Disorder OR "Side Effects (Drug) "
2	(mari#uana OR cannabis OR thc OR cannabinoid* OR tetrahydrocannabinol* OR dronabinol*).ti OR ("substance use".ti AND (mari#uana OR cannabis).ab)
3	(effect? OR consequence* OR outcome* OR health).ti OR (adverse effect* OR safety OR harm* OR ((cannabis OR mari#uana) ADJ induced) OR toxic* OR complication* OR cogniti* OR psycho* OR neuro* OR mental OR immuno*).ti,ab
4	2 AND 3
5	1 OR 4
6	((long term OR regular OR daily OR chronic OR prolong* OR frequent* OR cumulative OR lifetime OR persistent OR continued) ADJ5 (use? or usage or effect* or smok* or inhalation or exposure*).ti,ab
7	5 AND 6
8	limit 7 to (yr="2016 -Current" and (english or french))
9	((systematic OR state-of-the-art OR scoping OR literature OR umbrella) ADJ (review* OR overview* OR assessment*)) OR "review* of reviews" OR meta-analy* OR metaanaly* OR ((systematic OR evidence) ADJ1 assess*) OR "research evidence" OR metasynthe* OR meta-synthe*).tw. OR systematic review/ OR "systematic review (topic)"/OR meta analysis/ OR "meta analysis (topic)"/
10	8 AND 9

CRITÈRES DE SÉLECTION DES REVUES DE LA LITTÉRATURE

Critères de sélection, premier tri

Critère	Inclus	Exclus
Type de document	Revue, méta-analyse	Lettre, éditorial, opinion, etc.
Langue	Français ou anglais	Autres langues que le français et l'anglais
Population	Humains, animaux	Cellules humaines ou animales, micro-organismes
Type d'exposition	Quotidienne, quasi quotidienne, chronique	Occasionnelle, ponctuelle, inconnue (non documentée), périnatale
Type de produit	Cannabis d'origine végétale (fleurs séchées, huiles, comestibles, etc.)	Cannabinoïdes synthétiques

Critères de sélection, deuxième tri

Critère	Inclus	Exclus
Population	Humains, animaux	Cellules humaines ou animales, micro-organismes
Type d'exposition	Quotidienne, quasi quotidienne, chronique	Occasionnelle, ponctuelle, durée inférieure à 1 an; périnatale
Type de produit	Cannabis d'origine végétale (fleurs séchées, huiles, comestibles, etc.) ou synthétique légal	Cannabinoïdes synthétiques illégaux
Type d'effets	Neurologiques, psychologiques, cognitifs, physiologiques, génétiques ou immunologiques	Sociaux, économiques
Méthodologie	Description sommaire ou détaillée du processus de sélection des articles cités par les auteurs	Aucune description du processus de sélection des articles cités.
Financement et conflits d'intérêts	Auteurs indépendants sans affiliations avec le domaine du cannabis	Conflit d'intérêts déclaré ou évident

Organigramme de type PRISMA

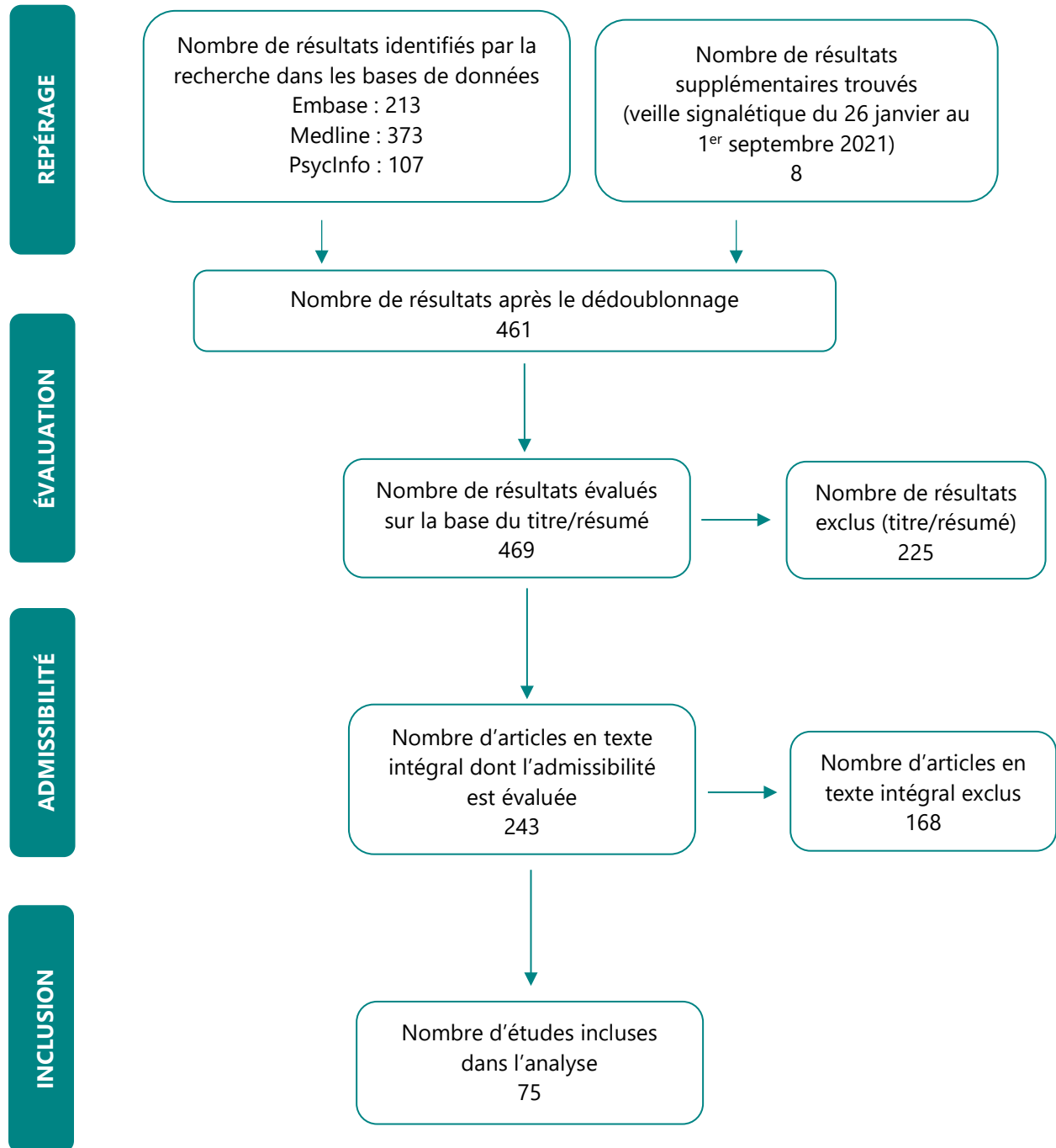


Tableau 2 Tableau de preuves des revues de la littérature retenues

	Informations	Évaluation
Méthodologie	Type de revue	Systématique, méta-analyse, narrative
	Base de données	Les bases de données sont-elles exhaustives, appropriées?
	Termes de recherche	Rapportés? Exhaustivité, pertinence, précision
	Date de la (les) recherche(s)	Pour vérifier si des conclusions varient dans le temps
	Langue	Français, anglais
	Type de publications incluses	Étude de cas, études prospectives, transversales, etc.
	Critères d'exclusion et/ou d'inclusion	Résultats pertinents possiblement écartés?
	Évalués par deux auteurs ou plus?	Oui/non
	Nombre d'articles retenus pour l'analyse	
	Qualité évaluée?	Oui/non et nom de la grille d'évaluation si disponible
	Conflits d'intérêts	Oui/non et nature du conflit
	Source de financement et rôle du commanditaire	
Résultats	Caractéristiques rapportées ou contrôlées pour les individus	Âge, sexe, santé, co-usage, tabac, âge initiation, etc.
	Durée de consommation ou de suivi	Variabilité, définitions
	Informations sur formes, composition, mode et fréquence de consommation	Variabilité, définitions, mode d'évaluation
	Limites/biais identifiés	Pris en compte dans l'interprétation des résultats?
	Conclusions	Présence ou absence d'effet?

ANNEXE 2 RÉSULTATS PRINCIPAUX

Tableau 3 Études incluses dans le volet santé respiratoire

Références	Effets évalués	N	Résultats principaux
Ribeiro et collab., 2016	Fonction pulmonaire et symptômes respiratoires	19	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation de CVF chez usagers chroniques. • Augmentation des symptômes respiratoires.
Underner et collab., 2018	Pneumothorax spontané et emphysème pulmonaire	20	<ul style="list-style-type: none"> • Effet cumulatif possible tabac et cannabis. • Pour les pathologies étudiées, fumeurs mixtes plus jeunes de 11 à 20 ans que les usagers exclusifs de tabac.
Underner et collab., 2020	Asthme	60	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation de CVF et symptômes respiratoires.
Meehan-Atrash et collab., 2019	Désordres de la voix	6	<ul style="list-style-type: none"> • L'intensité des symptômes respiratoires semble suivre une relation dose-réponse davantage influencée par la fréquence de consommation que par la quantité consommée.
Ghasemiesfe et collab., 2019	Symptômes respiratoires et fonction pulmonaire	22	<ul style="list-style-type: none"> • Usage (> 1 x semaine; > 1 an) associé à un risque accru de symptômes respiratoires. • Données insuffisantes pour maladies pulmonaires obstructives.

Tableau 4 Études incluses dans le volet santé cardiovasculaire

Références	Effets évalués	N	Résultats principaux
Richards et collab., 2019	Syndrome coronarien aigu ^a	85	<ul style="list-style-type: none"> • Risque accru pour syndrome coronarien aigu ou maladie cardiovasculaire chronique.
Richards et collab., 2020	Dysrythmies cardiaques	67	<ul style="list-style-type: none"> • Risque accru de dysrythmies cardiaques pour les usagers chroniques.
Jouanjus et collab., 2017	Maladies cardiovasculaires	115	<ul style="list-style-type: none"> • Trop de limites pour conclure à des associations claires.

^a Inclut douleur à la poitrine, angine de poitrine, angine instable, infarctus du myocarde, ischémie myocardique et arrêt cardiaque.

Tableau 5 Études incluses dans le volet santé cognitive — section sur la performance cognitive

Références	Effets évalués	N	Résultats principaux
Krzyzanowski et Purdon, 2020	Impact durée abstinence sur association entre usage régulier et performance cognitive	23 MA	<ul style="list-style-type: none"> Le nombre d'années d'usage régulier a un impact négatif sur le score pour l'apprentissage verbal alors que la durée d'abstinence a un impact positif. Aucun effet d'âge ou de genre détecté.
Lovell et collab., 2020	Usage régulier long terme (≥4 jours/semaine pour ≥2 ans) sur attention, fonction exécutive, prise de décision, traitement de l'information, apprentissage et mémoire, mémoire de travail.	30 MA	<ul style="list-style-type: none"> Impact sur apprentissage et mémoire, fonctionnement exécutif et cognition globale. Impact le plus important sur prise de décision. Pas d'influence de l'âge d'initiation précoce ou de la durée d'usage.
Figueiredo et collab., 2020	Consommation chronique sur impulsivité, flexibilité, attention et mémoire	13 MA	<ul style="list-style-type: none"> Association avec petit effet négatif sur impulsion (récompense immédiate), flexibilité cognitive, attention et mémoire à court et à long terme.
Scott et collab., 2018	Usage intensif/fréquent sur performance cognitive chez adolescents et jeunes adultes	69 MA	<ul style="list-style-type: none"> Effets négatifs sur apprentissage, fonction exécutive, vitesse de traitement de l'information, mémoire retardée, attention. Taille d'effet diminue avec durée d'abstinence (rien de significatif après 72 h).
Ganzer et collab., 2016	Persistance des effets cognitifs au-delà de 14 jours	38	<ul style="list-style-type: none"> Résultats hétérogènes, mais tendance pour une performance moindre des usagers.
Nader et Purdon, 2018		13	<ul style="list-style-type: none"> Domaines fréquemment touchés : fonction exécutive, mémoire, attention et apprentissage. Diminution effets avec période d'abstinence prolongée (plus de 4 semaines).
Wijayendran et collab., 2018	Effets long terme sur saillance	8	<ul style="list-style-type: none"> L'absence de recherche spécifique au regard des effets du cannabis sur l'attribution de saillance limite l'interprétation des résultats.

Tableau 5 Études incluses dans le volet santé cognitive — section sur la performance cognitive (suite)

Références	Effets évalués	N	Résultats principaux
Gorey et collab., 2019	Différences liées à l'âge pour l'impact du cannabis sur cognition	18	<ul style="list-style-type: none"> Altérations du fonctionnement cognitif et du QI plus marquées chez adolescents que chez les adultes pour usage quotidien.
Lorenzetti et collab., 2020	Effets résiduels de l'usage régulier chez adolescents et jeunes adultes (études de jumeaux et longitudinales)	20	<ul style="list-style-type: none"> Intégrité neurale et performance cognitive moindre chez usagers avant même l'initiation de la consommation. Évidence pour récupération de la fonction cognitive après abstinence soutenue.
Scott et collab., 2019	Effets cognitifs chez individus plus âgés		<ul style="list-style-type: none"> Des doses de cannabis plus élevées et un usage plus intensif sont associés avec des effets négatifs modestes.
Levine et collab., 2017	Effets cognitifs chez les adolescents	RN	<ul style="list-style-type: none"> Les études humaines et animales suggèrent qu'une altération de la performance cognitive est engendrée par une initiation à l'adolescence et une consommation élevée et soutenue.
Cohen et Weinstein, 2018	Effets sur attention, mémoire de travail et flexibilité cognitive (études précliniques et cliniques)	RN	<ul style="list-style-type: none"> Les observations faites dans le cadre d'études précliniques suggèrent qu'un déficit d'attention pourrait survenir à la suite d'une consommation soutenue Les effets sur la flexibilité cognitive sont probablement modulés par des facteurs comme l'âge d'initiation et la fréquence de consommation.
Cyrus et collab., 2021	Cognition chez les adolescents	14	<ul style="list-style-type: none"> L'usage de cannabis entraîne des effets persistants sur la santé cognitive des adolescents (apprentissage verbal et mémoire, contrôle exécutif, QI) et l'âge d'initiation et la fréquence de consommation sont associés à ces effets.
Busardo et collab., 2017	Fonctions cognitives associées à la conduite automobile	6	<ul style="list-style-type: none"> Des déficits cognitifs sont rapportés pour les usagers fréquents et/ou intensifs. Les usagers très intenses présenteraient des changements cognitifs persistants, notamment au niveau de la prise de décision. Résultats divergents pour impact de la durée de consommation.
Cosker et collab., 2018	Impact de la génétique sur effets cognitifs associés au cannabis	RN	<ul style="list-style-type: none"> Inconsistance dans les résultats, mais un polymorphisme du gène COMT pourrait modifier les effets neurocognitifs aigus et chroniques du cannabis.
Carrigan et Barkus, 2016	Impacts cognitifs autorapportés par les usagers	3	<ul style="list-style-type: none"> Des effets au niveau de la mémoire ont été rapportés par les usagers et leurs proches malgré l'absence de mesures objectives; les tests neurocognitifs ne captureraient pas toute l'information liée au fonctionnement cognitif dans des situations réelles, moins calmes et contrôlées que celles rencontrées en laboratoire.

Tableau 5 Études incluses dans le volet santé cognitive — section sur la performance cognitive (suite)

Références	Effets évalués	N	Résultats principaux
Debenham et collab., 2021	Effets cognitifs durant la période de développement neuronal : 10 à 25 ans (études longitudinales)		<ul style="list-style-type: none"> Des atteintes subtiles, mais soutenues, sont relevées au niveau du fonctionnement visuo-spatial, de l'attention, de la planification, de la mémoire et de l'apprentissage, ces aspects ne démontrant aucun déficit avant l'initiation de l'usage de cannabis. Les altérations cognitives ne sont pas accentuées avec une consommation stable de cannabis de plus de quatre ans et ne se sont pas non plus grandement améliorées suivant l'arrêt de la consommation à court ou moyen terme.
Pocuca et collab., 2021	Effets cognitifs chez individus de plus de 50 ans	6	<ul style="list-style-type: none"> Aucun effet négatif relevé; les effets cognitifs associés avec la consommation de cannabis varient en fonction de l'âge et du niveau d'exposition.
Power et collab., 2021	Déclin du QI suivant l'usage fréquent ou dépendant de cannabis chez les jeunes (études longitudinales)	7	<ul style="list-style-type: none"> Consommation fréquente ou dépendante de cannabis est associée à une baisse de 1,98 point du QI général, 2,94 points pour le QI verbal et aucune différence pour le QI de performance. Aucune différence pour QI verbal entre usagers et non-usagers avant initiation au cannabis.
Sorkhou et collab., 2021	Impact sur cognition chez usagers en santé	37	<ul style="list-style-type: none"> Relation dose-dépendante entre l'usage chronique de cannabis et la mémoire (verbale, épisodique, de travail), principalement chez les usagers initiés à l'adolescence.

MA : méta-analyse; RN : revue narrative; QI : quotient intellectuel.

Tableau 6 Études incluses dans le volet santé cognitive — section sur la fonction cognitive

Références	Effets évalués	N	Résultats principaux
Blest-Hopley et collab., 2018	Changements fonctionnels chez adultes et adolescents	31 (adultes) 11 (adolescents)	<ul style="list-style-type: none"> Les analyses ont permis d’observer une association entre l’activation de certaines régions du cerveau et le niveau d’usage (adolescents et adultes), mais aussi avec l’âge d’initiation (pour population adulte). Un effet de genre est relevé pour les adultes et les adolescents, bien que cet effet diffère entre les deux populations et se traduit par des patrons d’activations différents en termes d’intensité et de localisation.
Blest-Hopley et collab., 2019	Altérations fonctionnelles après abstinence prolongée (> 25 jours)	7	<ul style="list-style-type: none"> Différences dans l’activation des zones du cerveau entre chacun des trois groupes (usagers actuels, usagers abstinentes et non-usagers). Cependant, aucune différence n’est observée entre les usagers actuels et abstinentes chez les adolescents spécifiquement. Les différences fonctionnelles relevées entre les usagers abstinentes et les non-usagers suggèrent une certaine persistance des effets.
Colizzi et collab., 2016	Impact sur mesure dopaminergique dans le cerveau	5 (h) 36 (a/c)	<ul style="list-style-type: none"> Le THC peut avoir des effets opposés sur la transmission synaptique du glutamate selon le niveau d’occupation des récepteurs CB1. Les résultats suggèrent également que l’exposition prolongée au THC affecte la plasticité synaptique au glutamate par un mécanisme de tolérance fonctionnelle en réduisant la capacité des agonistes de CB1R d’inhiber la transmission synaptique du glutamate.
Weinstein et collab., 2016	Effets cognitifs, pharmacologiques et neurobiologiques	103	<ul style="list-style-type: none"> Plusieurs études suggèrent que les usagers chroniques recrutent un réseau de neurones alternatif comme mécanisme de compensation afin d’accomplir des tâches liées à la fonction exécutive.
Nader et Purdon, 2018	Effets fonctionnels	18	<ul style="list-style-type: none"> Effets fonctionnels rapportés lors de l’exécution de tâches cognitives après 25 jours d’abstinence, mais pas en l’absence de tâche. Densité CB1R moindre dans certaines régions du cerveau chez usagers réguliers, régulation à la hausse avec abstinence de plusieurs jours.
Wijayendran et collab., 2018	Effet usage chronique sur saillance	8	<ul style="list-style-type: none"> Bien qu’aucun effet ne soit relevé lors des tests cognitifs, les auteurs rapportent une réduction de l’activité dans des régions associées au contrôle cognitif et au traitement de la saillance/récompense lors de ces mêmes tests.

Tableau 6 Études incluses dans le volet santé cognitive — section sur la fonction cognitive (suite)

Références	Effets évalués	N	Résultats principaux
Debenham et collab., 2021	Effets fonctionnels		<ul style="list-style-type: none"> • Changements fonctionnels sensibles même à une consommation occasionnelle, avec une activité atypique lors des tâches visuospatiales et un recrutement de circuits atypiques pour la fonction exécutive qui persistent avec une abstinence soutenue. • Anomalies fonctionnelles coïncident avec des réductions dose-dépendantes pour ce qui est de l'attention et du QI.
Jacobson et collab., 2019	Récepteurs CB, niveaux d'eCB, enzyme du métabolisme des eCB	RN	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution de la disponibilité des récepteurs CB chez usagers quotidiens et quasi quotidiens principalement dans régions corticales; effet réversible avec abstinence soutenue/AEA plus bas chez usagers.

Tableau 7 Études incluses dans le volet santé cognitive — section sur la structure cérébrale

Références	Effets évalués	N	Résultats principaux
Weinstein et collab., 2016	Effets structuraux sur le cerveau	18	<ul style="list-style-type: none"> L'usage régulier de cannabis se traduit par des changements volumétriques du cerveau et dans la matière grise, dont une plus petite taille de l'hippocampe.
Blithikioti et collab., 2018	Effets structuraux sur le cerveau	7	<ul style="list-style-type: none"> L'effet le plus consistant est l'augmentation du volume de la matière grise (et une diminution de la matière blanche).
Lorenzetti et collab., 2019	Effets structuraux sur le cerveau (méta-analyse)	30	<ul style="list-style-type: none"> Usagers chroniques présentent un volume de l'hippocampe réduit et un cortex orbitofrontal plus petit; pas d'effet de la dose ou de la durée relevée.
Nader et Purdon, 2018	Effets structuraux sur le cerveau	25	<ul style="list-style-type: none"> Des changements dans le volume de l'hippocampe et dans la densité de la matière grise sont rapportés. Résultats divergents pour l'impact de l'âge d'initiation de la consommation régulière, la quantité ou la durée.
Debenham et collab., 2021	Effets structuraux sur le cerveau		<ul style="list-style-type: none"> Les délais relevés dans la régulation émotionnelle en amont de l'initiation de la consommation de cannabis ont été reliés à une intégrité moindre de la matière blanche. Une consommation importante et régulière de cannabis sur 2,5 ans nécessiterait plusieurs mois à des années avant qu'un potentiel de récupération ne se manifeste au niveau de l'épaisseur corticale.

Tableau 8 Études incluses dans le volet santé mentale

Références	Effets évalués	N	Résultats principaux
Ganesh et collab., 2020	Réponse psychotomimétique à une exposition aiguë	10	<ul style="list-style-type: none"> Une sous-analyse a permis d'observer que l'usage fréquent de cannabis se traduit par une altération de la réponse psychotomimétique (augmentation de la désorganisation conceptuelle, des hallucinations, ralentissement moteur, attention moindre, émotion vive, etc.). Cet effet est aussi observé dans une sous-analyse pour l'âge et pour les fumeurs de tabac actuels.
Sideli et collab., 2020	Risque de psychoses et de désordres affectifs		<ul style="list-style-type: none"> Il existe de nombreuses preuves que l'usage intense de cannabis à forte teneur en THC augmente le risque de symptômes psychotiques et de psychose semblable à la schizophrénie Les effets sur la dépression et l'anxiété sont moins concluants.
van der Steur et collab., 2020	Facteurs qui modèrent l'association entre l'usage de cannabis et le risque de psychose	56	<ul style="list-style-type: none"> Une exposition élevée au cannabis (>1/semaine), et particulièrement l'usage quotidien, et l'utilisation de cannabis à teneur élevée en THC sont des facteurs particulièrement associés à un risque accru de développer une psychose en plus de diminuer l'âge de survenue. Le profil génétique peut moduler ce risque.
Hanna et collab., 2017	Relation entre effets aigus et persistants du cannabis et les désordres psychiatriques	198	<ul style="list-style-type: none"> L'âge d'initiation et un usage quotidien sont associés à un plus haut taux de dépendance Relation temporelle et relation dose-réponse observées entre l'usage de cannabis et le développement de psychose. Les résultats des études portant sur le lien entre l'usage de cannabis et la dépression, les désordres bipolaires ou l'anxiété sont divergents.
Hasin et Walsh (2020)	Comorbidité associée à la consommation de cannabis et le trouble d'usage en lien avec la consommation d'autres substances, et les désordres psychiatriques	125	<ul style="list-style-type: none"> Risque plus élevé de psychose pour les usagers fréquents de cannabis et/ou avec une teneur élevée de THC. Le trouble d'usage du cannabis présente une haute comorbidité avec les troubles d'usage d'autres substances.
Myles et collab., 2016	Prévalence et le temps entre l'initiation et l'usage continu de cannabis dans un premier épisode de psychose	37 MA	<ul style="list-style-type: none"> La consommation de cannabis précède l'apparition d'une psychose et est relativement prévalente dans cette population.

Tableau 8 Études incluses dans le volet santé mentale (suite)

Références	Effets évalués	N	Résultats principaux
Ramlakhan et collab., 2018	Effet de la consommation aiguë et chronique de cannabis sur une mesure électroencéphalographique potentiellement associée à la dépendance dans une population non psychiatrique et une population avec psychose	3	<ul style="list-style-type: none"> L'usage de cannabis est associé à une diminution de la fréquence de la négativité de discordance⁴ (mismatch negativity – MMN). L'intensité et la durée d'usage ont aussi été associées à une diminution plus importante de la MMN. Une de ces études a également observé une diminution de la durée de cette mesure et des symptômes de type psychotique avec une augmentation de la durée d'usage. L'effet aigu de la consommation combinée de THC et de CBD est d'augmenter la MMN comparativement au placebo alors que le THC seul n'a pas d'effet sur cette mesure.
Ramlakhan et collab., 2020	Rôle des oscillations gamma dans la physiopathologie des désordres d'usage	30	<ul style="list-style-type: none"> Les deux études précliniques pour le cannabis observent que l'exposition chronique au THC durant l'adolescence induit des déficits dans l'oscillation qui persistent à l'âge adulte Les régions présentant les déficits les plus importants sont aussi celles qui étaient moins matures lors de l'exposition au THC Les études cliniques supportent également l'idée que l'exposition au cannabis et, plus spécifiquement, le THC contribuent aux symptômes positifs dans la psychose en affectant l'activité gamma
Lee et collab., 2019	Lien entre l'impulsivité et la compulsion dans les comportements addictifs	1	<ul style="list-style-type: none"> Manque d'évidence liant l'impulsivité et la consommation de cannabis.
Kolar et collab., 2018	Potentiel addictif des drogues prescrites pour l'anxiété et la dépression réfractive	8	<ul style="list-style-type: none"> Les usagers fréquents ont une prévalence plus élevée de troubles d'anxiété, mais il n'existe pas suffisamment de preuves que les usagers sont à risque de développer un trouble d'anxiété persistant.
Forrester et Jahan (2020)	Développement de symptômes dépressifs chez les adolescents	RN	<ul style="list-style-type: none"> L'usage de cannabis chez les adolescents ne semble pas engendrer de formes sévères de dépression majeure, mais les individus génétiquement vulnérables peuvent être affectés par une baisse plus sévère de motivation et de socialisation.

⁴ Composante spécifique au changement du potentiel cérébral lié aux événements auditifs (ERP) qui est déclenché même en l'absence d'attention et peut être utilisé comme un biomarqueur neurophysiologique pour la fonction cérébrale (Näätänen & Kreegipuu, 2011).

Tableau 8 Études incluses dans le volet santé mentale (suite)

Références	Effets évalués	N	Résultats principaux
Xue et collab., 2020	Anxiété (études prospectives, longitudinales)	24	<ul style="list-style-type: none"> Un rapport de cotes de 1,25 est rapporté pour la méta-analyse de sept études publiées avant mai 2020 pour l'association entre l'usage de cannabis et le risque de développer de l'anxiété. Lorsque l'analyse est limitée aux études de qualité supérieure, l'association n'est plus significative.
Mammen et collab., 2018	Symptômes cliniques à long terme dans les désordres d'anxiété et d'humeur (études prospectives)	12	<ul style="list-style-type: none"> L'usage récent de cannabis est associé avec des effets négatifs sur les symptômes et le traitement des troubles anxieux et de l'humeur.
Halladay et collab., 2020	Dépression, anxiété ou suicide	RN	<ul style="list-style-type: none"> Il existe des preuves épidémiologiques consistantes pour l'association entre la consommation de cannabis et l'anxiété, la dépression et le suicide dans la population générale. Ces relations sont plus fortes pour certains facteurs comme un plus jeune âge d'initiation, un usage plus persistant ou plus fréquent. Les résultats longitudinaux pour le lien avec l'anxiété sont plus ambigus, en partie en raison des limitations méthodologiques.
Sorkhou et collab., 2021			<ul style="list-style-type: none"> Résultats inconsistants pour symptômes dépressifs. Association modérée entre l'usage de cannabis et une amplification des symptômes d'anxiété (mais peu de contrôle pour facteurs de confusion). Une forte association est rapportée pour le risque de psychose et une consommation importante, fréquente et un âge d'initiation précoce augmentent ce risque.

Tableau 9 Études incluses dans le volet cancer et immunité

Références	Effets évalués	N	Résultats principaux
Ghasemiesfe et collab., 2019	Risque de cancer	26	<ul style="list-style-type: none"> L'usage de cannabis n'a pas été associé à un risque accru de cancer ORL ou oral. Une association a été trouvée pour le risque de tumeur des cellules germinales testiculaires (TCGT) et TCGT sans séminome pour une durée d'usage supérieure à 10 ans (années-joint non rapportées). Les résultats pour le cancer du poumon sont divergents et brouillés par l'usage généralisé de tabac, une évaluation inadéquate de l'exposition et un ajustement insuffisant pour certaines variables.

Tableau 10 Études incluses dans le volet santé gastro-intestinale

Références	Effets évalués	N	Résultats principaux
Sorensen et collab., 2017	Syndrome d'hyperémèse cannabinoïde (SHC)		<ul style="list-style-type: none"> Le SHC semblerait davantage associé à une consommation soutenue de doses importantes de cannabis. Cependant, tous les individus avec une forte consommation de cannabis ne développent pas ce syndrome et certains le développent malgré une consommation plus modeste. Les auteurs relèvent que la génétique des individus et la composition du cannabis sont des éléments souvent proposés.

Tableau 11 Études incluses dans le volet santé buccodentaire

Références	Effets évalués	N	Résultats principaux
Bellochio et collab., 2021	Santé buccodentaire	31	<ul style="list-style-type: none"> Les évidences liant la consommation de cannabis aux effets sur la santé buccodentaire sont contradictoires et au mieux, limitées.
Keboa et collab., 2020	Rôle du cannabis fumé dans le développement de complications orales	23	<ul style="list-style-type: none"> L'association entre la consommation fréquente de cannabis et le risque accru de maladie parodontale est supportée par quatre études indépendantes. Les résultats pour les autres types d'affections sont peu nombreux et peu concluants. Les auteurs rapportent que les effets du tabac sont reconnus sur la santé buccodentaire et que les effets combinés du cannabis et du tabac sont supérieurs à leurs risques ou à leurs associations individuelles.

Tableau 12 Études incluses dans le volet santé osseuse

Références	Effets évalués	N	Résultats principaux
Ehrenkranz et Levine (2019)	Santé osseuse	RN	<ul style="list-style-type: none"> Bien qu'il soit démontré que le système endocannabinoïde joue un rôle dans le métabolisme des os, les données animales et humaines sont complexes à interpréter et les résultats varient selon le sexe, l'âge et l'espèce.

Centre de référence
et d'expertise



www.inspq.qc.ca