



# Événements indésirables graves associés à la consommation de cannabis à des fins médicales

## Investigateurs principaux

Lauren E. Kelly, Ph. D., département de pédiatrie et de santé des enfants, département des sciences de la santé communautaire, George and Fay Yee Centre for Healthcare Innovation, université du Manitoba, 405-753, ave. McDermot, Winnipeg MB R3E 0T6; lauren.kelly@umanitoba.ca

Geert 't Jong, MD, Ph. D., département de pédiatrie et de santé des enfants, Children's Hospital Research Institute of Manitoba – Clinical Research Unit, 539E-715, ave. McDermot, Winnipeg MB R3E 3P4; geert.tjong@umanitoba.ca

## Co-investigateurs

Richard E. Bélanger, MD, département de pédiatrie, Centre mère-enfant Soleil – CHU de Québec – Université Laval

Yaron Finkelstein, MD, FACMT, département de pédiatrie, université de Toronto, The Hospital for Sick Children

Christina Grant, MD, division de médecine de l'adolescence, département de pédiatrie, université McMaster

Charlotte Moore-Hepburn, MD, division de médecine pédiatrique, The Hospital for Sick Children

Rod Rassekh, MD, division d'oncologie, département de pédiatrie, université de la Colombie-Britannique

Lawrence Richer, MD, division de neurologie, département de pédiatrie, université de l'Alberta

Michael Rieder, MD, Ph. D., département de pédiatrie, université Western

Hal Siden MD, directeur médical, Canuck Place, département de pédiatrie, division interdépartementale de médecine palliative, université de la Colombie-Britannique

## Collaborateurs

Hanan Abramovici, Santé Canada

Stephanie Jack, Santé Canada

Julie Laroche, Santé Canada

Shehnaaz Merali, Santé Canada

## Historique

Les cannabinoïdes sont utilisés à des fins médicales dans une utilisation conforme ou non conforme chez les enfants et les adolescents, et ce, pour diverses affections, y compris les convulsions, la douleur, les migraines, les nausées, l'autisme et le cancer<sup>1-3</sup>. Les



cannabinoïdes sont des composés chimiques naturels de la plante *Cannabis* (*Cannabis sativa* et *Cannabis indica*) qu'on trouve en diverses proportions et en diverses concentrations selon l'espèce, la sélection et les conditions de croissance<sup>4</sup>. Les cannabinoïdes agissent sur les récepteurs des endocannabinoïdes dans l'organisme, notamment le récepteur des cannabinoïdes 1 dans le système nerveux central et le récepteur des cannabinoïdes 2 sur les cellules immunitaires<sup>5</sup>. Les deux cannabinoïdes les plus prévalents sont le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol (THC, aux propriétés psychoactives et hallucinogènes) et le cannabidiol (CBD, sans propriétés hallucinogènes).

Les cannabinoïdes sont utilisés pour traiter les nausées et les vomissements chez les enfants atteints du cancer<sup>6,7</sup>. Par rapport à la prochlorpérazine, les enfants qui reçoivent du nabilone, un dérivé des cannabinoïdes pharmacologiques, ont déclaré mieux contrôler leurs haut-le-cœur, leurs nausées et leurs vomissements, mais étaient plus susceptibles de ressentir des événements indésirables<sup>6</sup>. Dans deux récentes publications de Devinsky et coll.<sup>8,9</sup>, l'utilisation d'une solution orale de cannabidiol pour traiter les convulsions résistantes aux médicaments était liée à une plus forte fréquence d'événements indésirables qu'un placebo, dix enfants sur 60 déclarant des événements indésirables graves (ÉIG) et environ le tiers des enfants sélectionnés au hasard pour recevoir du cannabidiol présentant de la diarrhée (31 %), une perte d'appétit (28 %) ou de la somnolence (36 %)<sup>8,9</sup>. Environ 5 % des enfants de ces essais aléatoires et contrôlés ont arrêté de prendre le produit de cannabinoïde en raison d'ÉIG. Cependant, une autre petite étude ouverte de recherche de dose et de tolérabilité n'a fait état d'aucun cas (0 sur 19) de sevrage ni d'ÉIG chez les participants, malgré l'ajout d'une forte concentration de produit de cannabidiol à des prescriptions de multiples antiépileptiques<sup>10</sup>.

La facilité d'accès au cannabis et la légalisation du cannabis au Canada ont accru l'intérêt du public envers la consommation de cannabis à des fins médicales. On ne connaît pas les répercussions de la légalisation du cannabis à des fins récréatives chez les adultes du Canada, adoptée en octobre 2018, sur la demande, la consommation et les effets indésirables du cannabis à des fins médicales dans la population pédiatrique. On ne connaît pas davantage les répercussions de la promotion du cannabis au sein de communautés de parents en ligne comme *Mothers Advocating Medical Marijuana in Autism* (MAMMA). En septembre 2018, le Collège des médecins du Québec a cessé d'exiger que les patients qui consomment du cannabis autorisé au Québec participent à un projet de recherche, supprimant ainsi un mécanisme précieux de collecte de données d'innocuité<sup>11</sup>.

Santé Canada n'a approuvé aucun produit contenant des cannabinoïdes ni la consommation de cannabis à des fins récréatives pour les enfants ou les adolescents de moins de 19 ans. On possède peu de véritables données sur les événements indésirables chez les enfants canadiens qui consomment des produits du cannabis à des fins médicales et thérapeutiques, et peu de connaissances sur les produits et les événements indésirables courants chez les enfants. Il est essentiel d'évaluer officiellement la consommation de produits de santé contenant du cannabis et des cannabinoïdes en raison des données probantes limitées quant à leur efficacité, aux événements indésirables au potentiel mortel, au fort taux d'événements indésirables déclarés et à la toxicité à court terme (y compris le coma et l'hypotension marquée). Il y a également le potentiel d'une perturbation du système endocannabinoïde à long terme, laquelle peut nuire au développement neurologique<sup>12-14</sup>.



## **Événements indésirables graves associés à la consommation de cannabis à des fins médicales (suite)**

Selon un sondage antérieur du Programme canadien de surveillance pédiatrique (PCSP), 50 % des pédiatres répondants (419 sur 835) avaient vu des patients pédiatriques qui consommaient du cannabis à des fins médicales, et plus du tiers (316 sur 835) s'était fait demander par un parent ou un adolescent une autorisation pour utiliser du cannabis à des fins médicales<sup>15</sup>. La plupart des pédiatres canadiens répondants (90 %; 752 sur 832) ne savaient pas comment autoriser les cannabinoïdes à des fins médicales aux personnes de moins de 18 ans ou comment en surveiller l'efficacité et les effets secondaires<sup>10</sup>. Les données scientifiques sont limitées quant à l'incidence, à la prise en charge et aux résultats cliniques après des événements indésirables chez des enfants et des adolescents exposés à du cannabis à des fins médicales, ce qui représente une lacune pour les médecins et les infirmières qui traitent ces patients.

### **Méthodologie**

À l'aide de la méthodologie établie du PCSP<sup>16</sup>, plus de 2 800 pédiatres et surspécialistes de la pédiatrie seront sondés tous les mois pendant la période d'étude de deux ans et seront invités à signaler tous les nouveaux cas d'ÉIG associés à la consommation de cannabis à des fins médicales chez les enfants et adolescents canadiens. Les participants au PCSP qui inscrivent un cas sur le formulaire de déclaration mensuel seront invités à remplir un questionnaire détaillé afin de fournir de l'information démographique et clinique non nominale.

### **Définition de cas**

Déclarer tout événement indésirable grave ou au potentiel mortel\* associé à la consommation intentionnelle de cannabis à des fins médicales† chez un enfant, jusqu'à l'âge de 18 ans. Déclarer un événement indésirable même si son association avec la consommation de cannabis n'est pas démontrée.

Inclure tout produit du cannabis provenant d'un producteur habilité ou privé (cultivé à domicile), tel que le cannabis séché visant à être fumé ou vaporisé, les huiles à usage oral ou topique et les produits du cannabis administrés par d'autres voies.

\* Un événement indésirable grave ou au potentiel mortel désigne une réaction grave, non intentionnelle et nocive à un médicament, quelle qu'en soit la dose, et qui entraîne une observation à l'urgence, une hospitalisation, un handicap persistant ou important ou un décès.

† Le terme « cannabinoïdes ou cannabis consommés à des fins médicales » désigne la consommation intentionnelle de cannabis pour tout problème de santé autodéclaré (ou déclaré par un parent), avec ou sans l'autorisation du médecin.

### **Critères d'exclusion**

- Événements indésirables découlant de la consommation de cannabinoïdes ou de cannabis à des fins récréatives
- Événements indésirables découlant de l'exposition accidentelle ou non intentionnelle à des cannabinoïdes ou à du cannabis (même s'ils sont consommés à des fins médicales par un autre membre du ménage)

### **Objectifs**

- 1) Décrire les caractéristiques cliniques, y compris les indications, l'exposition et la médication concomitante des enfants et des adolescents canadiens après un ÉIG associé



à la consommation autorisée ou non autorisée de cannabinoïdes ou de cannabis à des fins médicales.

- 2) Décrire la prise en charge et les résultats cliniques des patients après un ÉIG associé à la consommation autorisée ou non autorisée de cannabinoïdes ou de cannabis à des fins médicales.



### **Durée**

De décembre 2019 à novembre 2022

### **Nombre prévu de cas**

Chez les enfants, les cannabinoïdes sont utilisés pour traiter divers problèmes de santé. Il est difficile de prédire le nombre prévu d'événements indésirables associés à la consommation de cannabinoïdes chez les enfants, car il n'existe aucun programme de surveillance officiel, et les patients qui utilisent des produits non réglementés peuvent hésiter à les déclarer.

Dans le sondage du PCSP de 2017 sur le cannabis à des fins médicales chez les enfants et les adolescents<sup>15</sup>, 50 % des pédiatres répondants (419 sur 835) avaient rencontré dans les 12 mois précédents des enfants qui consommaient des cannabinoïdes à des fins médicales (autorisés ou non). Le réseau du PCSP, composé de 2 800 pédiatres, obtient un taux de réponse moyen de 82 % aux formulaires de déclaration mensuels<sup>16</sup>. On estime donc que 2 000 formulaires sont soumis chaque mois. Conformément aux études antérieures démontrant que des ÉIG se produisent chez 12 % à 17 %<sup>9</sup> des enfants qui reçoivent des cannabinoïdes et que 50 % des pédiatres du PCSP déclarent avoir vu au moins un patient exposé au cannabis à des fins médicales, on anticipe que le PCSP recevra chaque année environ 150 déclarations de cas d'ÉIG associés au cannabis à des fins médicales.

### **Limites de l'étude**

Tous les événements indésirables associés au cannabis sont considérés comme suspects, puisqu'il est impossible de déterminer d'association causale définitive. Certains patients et proches aidants peuvent décider de ne pas divulguer la consommation de cannabis à des fins médicales à leur dispensateur de soins, et par conséquent, ces cas seront omis. Il peut être difficile d'évaluer la dose et la quantité de cannabinoïdes dans les produits du cannabis (feuilles sèches) consommés pour traiter des problèmes de santé chez les jeunes qui s'automédicamentent. Comme dans tout système de déclaration volontaire, il se peut que la maladie ou l'affection soit sous-représentée au sein de la population. Il se peut également que certains groupes d'enfants soient omis, par exemple ceux qui vivent en région rurale ou éloignée, car ils sont peut-être moins susceptibles de recevoir des soins pédiatriques spécialisés rapidement, et ceux qui sont sur le point de passer aux soins pour adultes (16 à 18 ans), car ils sont plus susceptibles de consulter un dispensateur de soins pour adultes ou de consulter dans un établissement pour adultes.

Malgré ces limites, la surveillance fournit des données cliniques importantes sur les ÉIG associés à l'exposition aux cannabinoïdes ou au cannabis à des fins médicales chez les enfants et les adolescents canadiens.



## Événements indésirables graves associés à la consommation de cannabis à des fins médicales (suite)

### Approbation déontologique

- Comité d'éthique de la recherche de Santé Canada et de l'Agence de la santé publique du Canada
- Comité d'éthique de la recherche en santé de l'Université du Manitoba

### Analyse et publication

Les données serviront à décrire les caractéristiques, la prise en charge et les résultats cliniques des ÉIG associés à la consommation de cannabinoïdes et de cannabis à des fins médicales chez les enfants. L'information colligée permettra d'éclairer les politiques sur la consommation de cannabinoïdes à des fins médicales chez les enfants et à faire connaître les risques potentiels s'y rapportant tout en fournissant à Santé Canada des données précieuses sur la fréquence et la prise en charge des ÉIG. Les investigateurs collaboreront avec la Société canadienne de pédiatrie afin de mettre à jour les documents de principes et les points de pratique sur la consommation de cannabis à des fins médicales chez les enfants, lesquels pourront être remis aux dispensateurs de soins pédiatriques et aux autorités provinciales et fédérales. Le fait de déterminer les produits et les doses de cannabinoïdes autorisés ou non autorisés qui sont susceptibles d'être responsables d'ÉIG pourrait contribuer à l'établissement des doses maximales à administrer lors des essais cliniques et à la production des futures directives cliniques.

Les résultats de l'étude seront soumis en vue d'être publiés dans une revue en libre accès dotée d'un comité de lecture, afin que les parents et les praticiens puissent avoir facilement accès à nos résultats. Une synthèse des résultats sera transmise par l'entremise des *Canadian Childhood Cannabinoid Clinical Trials Network* multidisciplinaire et du *Maternal Infant Child Youth Research Network*. Les résultats seront également transmis lors de congrès nationaux et internationaux, à des représentants de Santé Canada et à des chercheurs qui cherchent à évaluer les produits de santé qui contiennent des cannabinoïdes chez les enfants.

### Références

1. Wong SS, Wilens TE. Medical cannabinoids in children and adolescents: a systematic review. *Pediatrics* 2017;140(5):e20171818.
2. Poleg S, Golubchik P, Offen D, Weizman A. Cannabidiol as a suggested candidate for treatment of autism spectrum disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2019 Mar 8;89:90–6. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.08.030. Publication en ligne le 29 août 2018.
3. Russo EB. History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet. *Chem Biodivers* 2007;4:1614–48.
4. Sawler J, Stout JM, Gardner KM et coll. The genetic structure of marijuana and hemp. *PLoS ONE* 2015;10:e0133292.
5. Pertwee RG. Cannabidiol as a potential medicine. In Mechoulam R. (éd.) *Cannabinoids as Therapeutics. Milestones in Drug Therapy MDT*. Birkhäuser Basel 2005:47–65.
6. Chan HS, Correia JA, MacLeod SM. Nabilone versus prochlorperazine for control of cancer chemotherapy-induced emesis in children: a double-blind, crossover trial. *Pediatrics* 1987;79:946–52.



7. Dalzell A, Bartlett H, Lilleyman J. Nabilone: an alternative antiemetic for cancer chemotherapy. *Arch Dis Child* 1986;61:502–5.
8. Devinsky O, Patel AD, Cross JH et coll. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome. *N Engl J Med* 2018;378:1888–97.
9. Devinsky O, Cross JH, Wright S. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med* 2017;377:699–700.
10. McCoy B, Wang L, Zak M et coll. A prospective open-label trial of a CBD/THC cannabis oil in Dravet syndrome. *Ann Clin Transl Neurol* 2018 Aug 1;5(9):1077–88.
11. Ordonnance de cannabis à des fins médicales : Mise à jour 09/2018 Directives. Collège des médecins du Québec 2018. (Consulté le 22 octobre 2018, à [www.cmq.org/publications-pdf/p-1-2018-09-20-fr-ordonnance-cannabis-fins-medicales.pdf](http://www.cmq.org/publications-pdf/p-1-2018-09-20-fr-ordonnance-cannabis-fins-medicales.pdf).)
12. Schonhofen P, Bristot IJ, Crippa JA et coll. Cannabinoid-Based Therapies and Brain Development: Potential Harmful Effect of Early Modulation of the Endocannabinoid System. *CNS Drugs* 2018 Aug;32(8):697–712.
13. Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SR. Adverse health effects of marijuana use. *N Eng J Med* 2014;370:2219–27.
14. Campbell CT, Phillips MS, Manasco K. Cannabinoids in pediatrics. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2017 May-Jun;22(3):176–85.
15. Bélanger R GC, Breakey V, Donner E, Laflamme J, Pinard AM, Rieder M. Cannabis à des fins médicales chez les enfants et les enfants canadiens. *Résultats du PCSP 2017*. Programme canadien de surveillance pédiatrique, Société canadienne de pédiatrie 2018:37–8.
16. Grenier D, Doherty J, MacDonald D et coll. Canadian Paediatric Surveillance Program evaluation: an excellent report card. *Paediatr Child Health* 2004; 9:379–84.
17. Pinhas L, Morris A, Crosby RD, Katzman DK. Incidence and age-specific presentation of restrictive eating disorders in children: a Canadian Paediatric Surveillance Program study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011 Oct;165(10): 895–9.