

# 10

## Effets somatiques à court et à long terme de la consommation de cannabis

L'intoxication aiguë ou chronique par le cannabis est essentiellement due aux effets du  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), même si d'autres constituants de la plante *Cannabis sativa indica* peuvent également en être responsables. Les symptômes cliniques présentés par les consommateurs chroniques et dus aux effets des substances actives du cannabis sont différents en fonction des modalités de prise : une utilisation très épisodique est suivie de signes identiques à la première expérience ; en revanche, si les intervalles d'usage du cannabis sont rapprochés, les symptômes d'imprégnation présentent des caractéristiques et une intensité différentes de l'intoxication aiguë. Enfin, la durée de régression des effets du cannabis après arrêt de la consommation est fonction de la pharmacocinétique des différents constituants du produit.

### Signes cliniques aigus

Sous sa forme mineure, l'intoxication cannabique aiguë entraîne une ivresse légère, euphorique et onirogène associée à une somnolence. D'évolution brève et habituellement sans conséquence, elle est recherchée par l'utilisateur. Pour des doses plus élevées de cannabis ou chez des sujets plus sensibles aux effets des cannabinoïdes, les perturbations neuropsychiques peuvent être plus importantes.

Il n'a pas été publié chez l'être humain de cas de décès après intoxication aiguë isolée par le  $\Delta^9$ -THC inhalé. Chez l'enfant, la prise orale involontaire d'une grande quantité de cannabis (cigarette ou tout autre produit contenant du  $\Delta^9$ -THC) peut entraîner des troubles de conscience avec hypotonie généralisée et mydriase : dans quelques cas seulement, une ingestion massive de  $\Delta^9$ -THC chez le jeune enfant a été suivie de troubles de la conscience avec dépression respiratoire et coma (Bro et coll., 1975 ; MacNab et coll., 1989). La découverte de fragments de la cigarette dans la bouche de l'enfant a dans ce cas orienté vers le diagnostic d'intoxication.

### Manifestations cardiovasculaires

Les manifestations cardiovasculaires varient en fonction de la concentration en  $\Delta^9$ -THC : 10 minutes après la prise de cannabis, la fréquence et le débit cardiaque (Weiss et coll., 1972) et cérébral augmentent : la tachycardie peut être responsable de palpitations ou d'une réduction de la tolérance à l'effort chez les sujets coronariens (Aronow et Cassidy, 1974). La pression artérielle peut être modérément augmentée en position couchée. En revanche, la vasodilatation périphérique peut expliquer la survenue fréquente d'hypotension orthostatique, d'hypersudation ou de céphalées.

### Manifestations bronchopulmonaires

Les effets bronchopulmonaires aigus du cannabis fumé, malgré une activité bronchodilatatrice immédiate et transitoire (au moins 60 minutes) du  $\Delta^9$ -THC, sont proches de ceux du tabac. Cette action bronchodilatatrice transitoire du  $\Delta^9$ -THC, chez le volontaire sain (Tashkin et coll., 1973) comme chez l'asthmatique (Tashkin et coll., 1974), est liée à une action parasympholytique périphérique. Celle-ci n'évite pas les conséquences inflammatoires bronchiques du cannabis fumé ni l'hyperréactivité bronchique secondaire ; ces signes inflammatoires se traduisent par la survenue d'une toux. Cet effet est lié à l'action directe du  $\Delta^9$ -THC mais aussi au potentiel irritant muqueux des produits de combustion (goudrons associés) (Tashkin, 2001).

### Autres manifestations somatiques

Les effets oculaires sont fréquents avec hyperhémie conjonctivale (« yeux rouges ») par vasodilatation et irritation conjonctivales ; une mydriase inconstante est présente surtout en cas d'ingestion massive. Un nystagmus et une photophobie sont rarement signalés. On peut noter également une augmentation de l'appétit, comme cela a été montré expérimentalement (Williams et coll., 1998). Le sujet peut se plaindre de sécheresse buccale par diminution de la sécrétion salivaire, de troubles digestifs dus à une réduction de la motricité intestinale. Plus rarement, peuvent survenir des vomissements et une diarrhée lors d'une prise importante de cannabis. Une rétention vésicale d'urines, une réaction anaphylactoïde et une éruption cutanée ont été décrites (Liskow, 1971). Ces différents effets sont surtout présents lors des premières prises.

Des observations isolées ont signalé un trouble de la thermorégulation, hypothermie chez l'enfant en cas d'ingestion massive (Bro et coll., 1975) ou hyperthermie chez l'adulte fumant du cannabis (Walter et coll., 1996). Les cas d'hyperthermie doivent faire rechercher d'autres causes non toxiques, ainsi qu'une éventuelle inhalation associée d'agents infectieux comme c'est parfois le cas avec du cannabis contaminé par *Aspergillus fumigatus* (Kagen, 1981 ; Kagen et coll., 1983).

Les variations cardiovasculaires, le réflexe pupillaire et les variations de poursuite oculaire régressent dans les heures qui suivent l'arrêt de la consommation (Fant et coll., 1998).

## Effets cliniques d'une consommation chronique

Les effets cliniques d'une utilisation chronique de cannabis correspondent au syndrome appelé autrefois « cannabisme chronique ».

### Tolérance pharmacodynamique au cannabis

Après l'expérimentation de cannabis, le consommateur chronique recherche les effets ressentis la première fois. Les effets agréables et certains effets indésirables éventuels surviennent alors avec une intensité variable, qui est fonction de la quantité de substances inhalées et résorbées (en particulier de  $\Delta^9$ -THC), de la fréquence des prises et de la pharmacocinétique des différentes substances psychoactives du cannabis. Les phénomènes de tolérance pharmacodynamique (« accoutumance », ou diminution de l'effet lors de la réadministration d'une même dose de  $\Delta^9$ -THC) vont atténuer les effets agréables ainsi que certaines manifestations indésirables.

Le « cannabisme chronique » rassemble donc des signes rencontrés au cours de l'intoxication cannabique aiguë, avec toutefois une intensité diminuée en raison de la tolérance pharmacodynamique. Ainsi, la tachycardie enregistrée à la suite d'une nouvelle prise de cannabis est moins importante que lors de la première prise (Gibbins et coll., 1976). Ces différences dans les effets entre prise aiguë et prise chronique sont plus marquées lorsque la quantité de  $\Delta^9$ -THC régulièrement consommée s'élève : plus la dose incorporée est importante, plus la tolérance est manifeste (Jones, 1978). Celle-ci se traduit par une diminution des effets du cannabis sur les constantes cardiovasculaires, la pression intraoculaire, l'activité électroencéphalographique et l'humeur (Jaffe, 1990).

### Manifestations cardiovasculaires

Une prise prolongée de quantités importantes de  $\Delta^9$ -THC peut entraîner un ralentissement de la fréquence cardiaque : dans ce cas, l'hypotension et la bradycardie enregistrées sont généralement attribuées à la réduction du tonus sympathique central. Comme le suggèrent certaines études expérimentales, elles pourraient également être expliquées par la stimulation des récepteurs CB1 par le  $\Delta^9$ -THC (Vidrio et coll., 1996) et la diminution secondaire d'un

facteur endothélial, l'*endothelium derived hyperpolarizing factor* (EDHF) (Fleming et coll., 1999). La diminution de la fraction d'éjection systolique pourrait être liée au  $\Delta^9$ -THC mais également à l'augmentation de la carboxyhémoglobine (HbCO) enregistrée chez les consommateurs de marijuana (Wu et coll., 1988).

Une publication récente (Disdier et coll., 1999) signale deux cas d'artériopathie associée à une consommation de cannabis par inhalation, les rapprochant des cas plus anciens d'« artérite » chez les fumeurs de cannabis en Afrique du Nord. Les auteurs mettent en cause les nombreux constituants, autres que le  $\Delta^9$ -THC, retrouvés dans la fumée de cannabis. Le rôle du monoxyde de carbone (CO) et celui des hydrocarbures aromatiques polycycliques dans la survenue de lésions endothéliales et athérosclérotiques, bien décrites lors du tabagisme, sont moins signalées au cours du cannabisme. En revanche, une étude expérimentale comparant des sujets fumant une cigarette de tabac ou une cigarette de cannabis (sous forme de marijuana) montre une augmentation de l'inhalation d'hydrocarbures en cas de consommation de cannabis (Wu et coll., 1988).

### **Manifestations bronchopulmonaires**

L'exposition chronique chez les grands fumeurs de cannabis entraîne des perturbations bronchiques indiscutables : cette exposition est associée à une bronchite chronique avec toux chronique, expectoration et râles sibilants perçus à l'auscultation thoracique. De même, la voix des fumeurs peut être enrouée en raison d'une laryngite chronique liée au cannabis fumé. Une étude néo-zélandaise récente (Taylor et coll., 2000) a montré des signes fonctionnels bronchiques et thoraciques significativement plus fréquents chez l'utilisateur régulier de cannabis que chez le non-fumeur. Certains signes bronchopulmonaires (expectoration, râles sibilants) sont même significativement plus fréquents, selon Bloom et coll. (1987), chez les fumeurs de cannabis que chez les fumeurs de tabac, tous sujets américains âgés de moins de 40 ans. L'atteinte bronchique est confirmée par vidéobronchoscopie, lavage alvéolaire et biopsie muqueuse : l'atteinte inflammatoire se manifeste par un épaississement de la membrane basale, un œdème sous-muqueux, une hyperplasie vasculaire, une infiltration muqueuse cellulaire, une perte de l'épithélium cilié et une augmentation intraalvéolaire des polynucléaires neutrophiles et de l'interleukine 8 (Gong et coll., 1987 ; Fligel et coll., 1997). L'atteinte inflammatoire bronchique induite pourrait être due, au moins partiellement, à une stimulation de la production de radicaux libres (Sarafian et coll., 1999) par la fumée de cannabis. Des études expérimentales ont montré que le cannabis fumé perturbe l'activité macrophagique alvéolaire pulmonaire normale et celle du « tapis ciliaire » bronchique qui permet l'évacuation des particules inhalées. Une étude en microscopie électronique (Beals et coll., 1989) a montré des inclusions cytoplasmiques à l'intérieur des macrophages alvéolaires chez les fumeurs de cannabis ou de tabac.

Une altération de la fonction respiratoire par le cannabis fumé est un sujet controversé, les études étant contradictoires et la responsabilité du tabagisme associé insuffisamment précisée. Les grands fumeurs de cannabis de l'étude néo-zélandaise (Taylor et coll., 2000), tous âgés de 21 ans, ont une altération des fonctions respiratoires mesurées par spirométrie. En particulier, le rapport VEMS/CV (volume expiratoire maximal par seconde/capacité vitale) est nettement diminué dans ce travail. De même, des sujets américains de l'Arizona (Bloom et coll., 1987), fumeurs de cannabis, ont une altération de ces mêmes valeurs spirométriques significativement plus élevée que les non-fumeurs. Les perturbations pulmonaires sont même plus importantes que chez les fumeurs de tabac, sans être significatives. Plusieurs auteurs, dont Tashkin (2001), critiquent ces travaux, n'écartant pas la possibilité, dans l'étude néo-zélandaise, d'une prise en compte insuffisante du tabagisme associé. À l'opposé de ces deux études, Tashkin et coll. (1987a), à Los Angeles, n'ont pas mis en évidence de troubles ventilatoires ni d'altération de la diffusion alvéolo-capillaire, même chez les grands fumeurs de cannabis ; les fumeurs de tabac avaient, eux, des anomalies spirométriques et de la diffusion évocatrices d'une atteinte des bronches de petite taille et des alvéoles. Tashkin et coll. (1997) ont plus récemment étudié des grands fumeurs de cannabis pendant un à huit ans : il n'y a pas de déclin supplémentaire, avec le temps, du VEMS, même chez les fumeurs de 3 cigarettes de cannabis par jour ; en revanche, les sujets tabagiques ont, au cours de la même période, une diminution du VEMS, évocatrice d'une bronchopneumopathie chronique obstructive. Il n'y a pas d'argument pour suggérer un effet additif du cannabis dans la survenue de la bronchopathie tabagique.

Outre ces effets bronchopulmonaires, des cas isolés de pneumothorax (Feldman et coll. 1993), de pneumomédiastin (Miller et coll., 1972) ou de bulle pulmonaire (emphysème paraseptal) (Johnson et coll., 2000) ont été associés avec un usage de cannabis. Ces cas rares pourraient être liés à un barotraumatisme secondaire à l'inhalation profonde de fumée, à glotte fermée.

### Manifestations endocriniennes

La publication ancienne (Harmon et Aliopoulos, 1972) de cas de gynécomastie chez les grands fumeurs de cannabis a justifié les nombreuses études expérimentales, mais aussi cliniques, ultérieures. Les anomalies biologiques sur le système endocrinien sont bien répertoriées chez l'animal : on note ainsi, au cours de l'administration chronique de  $\Delta^9$ -THC, une diminution de la sécrétion de testostérone avec atrophie testiculaire (Chan et coll., 1996), des perturbations de la production de sperme, de sa mobilité et de sa viabilité, et une modification du comportement sexuel chez le rat mâle (Merari et coll., 1973). Le cycle ovulatoire des femelles est altéré. L'ovariectomie chez la souris entraîne une augmentation de la réponse hormonale hypophysaire, avec élévation des concentrations sériques des deux hormones hypophysaires FSH

(*follicle stimulating hormone*) et LH (*luteinizing hormone*) ; l'administration de  $\Delta^9$ -THC diminue les taux plasmatiques de LH et de FSH (Dalterio et coll., 1983).

Les modifications biologiques endocriniennes du cannabis sont des données anciennes, mais les conséquences cliniques sont souvent limitées et discutées. Chez l'homme, une consommation chronique importante de cannabis a été associée à une diminution du nombre de spermatozoïdes (Kolodny et coll., 1974 ; Harris, 1979), sans preuve clinique actuelle d'hypofertilité associée. La consommation régulière et chronique serait de plus dans d'autres études associée à une diminution de la taille de la prostate chez les hommes et des cycles anovulatoires chez les femmes, troubles réversibles à l'arrêt de la substance (Cohen et Stillman, 1976 ; Relman, 1982). Diverses perturbations endocriniennes (réduction des concentrations sanguines de testostérone, lors d'une prise aiguë ou chronique, d'hormones hypophysaires comme la LH) ont été affirmées (Kolodny et coll., 1976 ; Vescovi et coll., 1992, Mendelson et coll., 1986) ou contestées (Mendelson et coll., 1978). La FSH et la prolactine ne sont pas différentes de celles des sujets contrôles pour Vescovi et coll. (1992), alors que la LH (basale et après stimulation par administration de *Thyrotropin releasing hormone*) est diminuée, signant peut-être une perturbation du contrôle hypothalamique. Ces diverses réductions sont toutefois souvent à la limite de la normale et leurs conséquences cliniques restent discutées. En réalité, on notera l'absence presque totale de publications récentes signalant des troubles endocriniens sous cannabis : une sous-notification des nouveaux cas éventuels est possible, mais la question de la relation entre modifications biologiques et signes cliniques reste posée. Si les modifications du comportement sexuel animal ont bien été explorées, le signalement d'un effet aphrodisiaque (Halikas et coll., 1982), lors d'une prise unique de cannabis, et la suspicion d'éventuels troubles sexuels lors d'une consommation chronique de  $\Delta^9$ -THC n'ont pas été suivis d'études cliniques pour confirmer ou infirmer ces effets.

### **Effets sur le système immunitaire**

Les cannabinoïdes, y compris le  $\Delta^9$ -THC, modifient l'immunité cellulaire et humorale et diminuent la résistance à certaines infections chez le rongeur : la mortalité chez la souris, induite par *Legionella pneumophila*, est majorée par l'administration de cannabinoïdes (Smith et coll., 1997). Cette activité expérimentale immunosuppressive ou parfois stimulante, pour des concentrations élevées de cannabinoïdes, a-t-elle des correspondances en clinique humaine ? Quelques données expérimentales, parfois anciennes montrent que l'immunité humorale et cellulaire n'est pas modifiée chez des fumeurs de cannabis (Rachelefsky et coll., 1976). Malgré les modifications immunitaires expérimentales, il y a peu de travaux effectués chez l'homme à la recherche d'une association éventuelle entre une pathologie infectieuse et l'utilisation de

cannabis. Une immunodépression éventuelle pourrait induire une vulnérabilité, en particulier pulmonaire, d'autant que les cigarettes de cannabis peuvent être contaminées par des levures telles qu'*Aspergillus fumigatus* (Kagen et coll., 1983). Dans le passé, plusieurs publications de cas cliniques ont fait état de complications infectieuses (aspergillose disséminée pulmonaire...) sévères chez des patients fumeurs de cannabis, mais également atteints d'immunodépression (sida, chimiothérapie anticancéreuse...). Quelques études souvent anciennes ont entrepris l'évaluation chez l'homme de conséquences cliniques d'éventuelles modifications immunitaires par les cannabinoïdes ; certains travaux (Newell et coll., 1985 ; Caiaffa et coll., 1994) ont mis en évidence le rôle du cannabis associé au développement d'infections pulmonaires opportunistes chez des patients sidéens ; d'autres études n'ont pas montré d'association entre l'usage du cannabis (qu'il soit pris isolément ou associé à d'autres substances psychoactives) et l'évolution de maladies infectieuses comme le passage, au cours du sida, de la séropositivité à la survenue de signes cliniques (Kaslow et coll., 1989 ; Coates et coll., 1990).

### Effets sur le développement de cancers

Alors que les effets immunologiques expérimentaux des cannabinoïdes et les effets cancérigènes de la fumée de cannabis sont bien évalués actuellement, la part éventuelle de responsabilité du  $\Delta^9$ -THC dans la survenue d'une pathologie cancéreuse est encore méconnue. Si des substances contenues dans la fumée de cannabis ont des effets initiateurs d'une mutagenèse, promoteurs d'une cancérogenèse ou immunomodulateurs, avec perte des processus de contrôle et de réparation, le processus de cancérisation pourra se développer.

Une revue de la littérature sur les relations entre cannabis et cancer a récemment été effectuée en France (Carriot et Sascio, 2000).

### Goudrons et autres dérivés de la pyrolyse du cannabis

Les goudrons issus de la combustion du cannabis entraînent, après application expérimentale sur la peau de souris (Cottrel et coll., 1973), une métaplasie des glandes sébacées et des modifications cellulaires évocatrices d'un potentiel cancérogène. Ces goudrons seraient plus cancérogènes que ceux induits par la combustion du tabac (Jaffe, 1990), en raison de leur plus grande quantité et de leur mode d'inhalation plus important quand le cannabis est fumé.

Ainsi, les goudrons sont présents dans la fumée d'une cigarette de cannabis à des quantités variables comprises entre 40 et 56 mg/cigarette (Busch et coll., 1979), alors que la dose maximale admissible pour une cigarette de tabac européenne est de 12 mg. Le pourcentage moyen de goudron inhalé et déposé dans les poumons est plus élevé après consommation de cannabis fumé (> 80 %) qu'après inhalation de tabac (64 %) (Matthias et coll., 1997).

Lorsque les cigarettes de cannabis sont moins concentrées en  $\Delta^9$ -THC (1,77 % au lieu de 3,95 %), le dépôt de goudrons augmente encore plus par rapport à la cigarette à 3,95 % ( $86,9 \pm 3,2$  % en moyenne pour la cigarette à 1,77 % contre  $83,6 \pm 2,4$  % pour la cigarette à 3,95 %) (Matthias et coll., 1997) : une des explications pourrait être une plus grande inhalation de fumée en cas de moins grande concentration en  $\Delta^9$ -THC dans la fumée des cigarettes. Le dépôt pulmonaire de goudrons, issus de la combustion de cannabis, est environ trois fois supérieur à celui induit par la fumée de tabac (Wu et coll., 1988). Les effets bronchodilatateurs du  $\Delta^9$ -THC pourraient être un facteur supplémentaire, en favorisant la rétention (supérieure à celle induite par le tabagisme) des goudrons au niveau des voies aériennes. La présence, en grande concentration, de composés cancérigènes (benzopyrène, benzanthracène, nitrosamines, aldéhydes) retrouvés dans la fumée de cannabis pourrait en partie expliquer l'augmentation des cas publiés de cancers bronchopulmonaires et des voies aérodigestives supérieures. En effet, ces substances favorisent tous les stades de la cancérogenèse : ils sont des agents initiateurs (benzopyrène, dibenzopyrène), responsables de la modification du génome, mais aussi des agents promoteurs (dérivés phénoliques, naphthalène, benzopyralène). La fumée de cannabis induit la production de l'*Aryl hydrocarbon hydroxylase* (AHH) (Cohen, 1981), enzyme transformant les hydrocarbures en produits au potentiel cancérigène accentué. Dans les goudrons de cannabis, la concentration du benzopyrène (2,9 microgrammes/100 cigarettes), comme celle d'autres hydrocarbures, est plus élevée que celle mesurée dans le tabac fumé (benzopyrène dosé à 1,7 microgrammes/100 cigarettes). Le benzopyrène, hydrocarbure polycyclique aromatique, se lie préférentiellement au gène suppresseur humain p53 (Denissenko et coll., 1996) : la prolifération tumorale peut ainsi être favorisée.

### Mutagenicité du $\Delta^9$ -THC et de la fumée de cannabis

Les effets mutagènes ont été recherchés sur le principe actif isolé ( $\Delta^9$ -THC) comme sur la fumée de cannabis, riche en composés potentiellement mutagènes ou cancérigènes.

#### *In vitro*

Le  $\Delta^9$ -THC n'est pas considéré comme mutagène selon la majorité des auteurs. L'expression des gènes histones et la prolifération cellulaire seraient préférentiellement inhibées par le  $\Delta^9$ -THC (Stein et Stein, 1984). Le  $\Delta^9$ -THC à des concentrations élevées (jusqu'à  $10^{-3}$  M) n'a pas d'effet *in vitro* sur la synthèse d'ADN des lymphocytes humains normaux, même si ceux-ci sont stimulés par la phytohémagglutinine (Rachelefsky et coll., 1976).

Sur le plan expérimental, les propriétés mutagènes de la fumée de cannabis ont été démontrées *in vitro* et *in vivo* (Wehner et coll., 1980 ; Leuchtenberger, 1983 ; Hall et Solowij, 1998). Ces études ont concerné le test d'Ames sur *Salmonella typhimurium*. La mutagenicité induite par la fumée de cannabis est



plus manifeste en présence d'homogénats hépatiques (Busch et coll., 1979), suggérant le rôle d'éventuels facteurs inducteurs hépatiques. En raison de leur structure cyclique, les cannabinoïdes présents dans le cannabis sont pourvoyeurs, lors de la combustion, d'une quantité importante d'hydrocarbures polycycliques aromatiques. Cela explique la plus grande présence d'hydrocarbures dans la fumée de cannabis que dans celle de tabac (Novotny et coll., 1976).

### ***In vivo***

Chez les fumeurs de cannabis, des effets mutagènes cellulaires sont retrouvés : la prévalence de certains biomarqueurs évocateurs d'une mutagenèse, détectés par immunohistochimie, est supérieure à celle des sujets témoins. Les modifications de l'épithélium bronchique (Fligiel et coll., 1997) surviennent pour un nombre de cigarettes de cannabis fumé de l'ordre de 3 à 4 par jour, alors que ces modifications sont notées pour une consommation quotidienne supérieure ou égale à 20 cigarettes de tabac, et plus. Le remplacement des cellules ciliées par des cellules mucosécrétantes hyperplasiques ou un épithélium métaplasique squameux peut expliquer les symptômes de bronchite chronique ; ces cellules sont par ailleurs des précurseurs d'un cancer bronchogénique (Tashkin et coll., 1987a). L'augmentation de l'expression dans l'épithélium bronchique de divers marqueurs associés à un risque élevé de cancer bronchique est rapportée chez des patients exposés à la fumée du cannabis (Barsky et coll., 1998). L'expression accentuée du récepteur à l'EGF (*Epidermal growth factor*) et du Ki-67 (un marqueur de la prolifération cellulaire) dans l'épithélium bronchique de ces patients est associée à une majoration du risque de cancer. La prévalence de ces deux marqueurs est supérieure chez les fumeurs exclusifs de cannabis par rapport aux fumeurs de tabac et aux non-fumeurs. Chez 11 % des patients fumeurs de cannabis et de tabac, le gène p53, gène suppresseur codant pour la protéine p53, est muté et s'exprime anormalement. Ce gène p53, altéré, perd son rôle protecteur contre la prolifération cellulaire maligne. La plupart des études (Dorrance et coll., 1970 ; Stenchever et coll., 1974) n'ont pas retrouvé d'anomalies chromosomiques significativement différentes de celles des sujets-témoins dans les lymphocytes sanguins périphériques de fumeurs de cannabis, à l'exception de l'étude de Vassiliades et coll. (1986) et celle de Sherman et coll. (1995). Vassiliades et coll. (1986), mais pas Jorgensen et coll. (1991), ont trouvé, chez les fumeurs chroniques de cannabis, une augmentation de fréquence d'échange de chromatides sœurs de lymphocytes humains et une accentuation des lésions de l'ADN de macrophages alvéolaires.

### **Cancérogénicité du $\Delta^9$ -THC et de la fumée de cannabis**

Le cannabis fumé a été depuis longtemps suspecté d'être cancérigène ; le risque de survenue de cancer de la langue, des voies aériennes supérieures et des bronches a été souligné plus récemment (pour revue, Carriot et Sasco, 2000). Il est néanmoins difficile d'évaluer précisément le potentiel cancérigène de chaque substance psychoactive contenue dans le cannabis, celui des nombreux produits de combustion présents dans la fumée et de toutes les substances associées (produits de coupe...).

#### **Études expérimentales**

Le  $\Delta^9$ -THC, administré à doses élevées (jusqu'à 50 mg/kg pour les rats et 500 mg/kg pour les souris) par voie digestive (étude de gavage réalisée dans le cadre du Programme national de toxicologie (NTP) américain), n'a pas eu d'effet cancérigène observé, au cours et au décours de prises prolongées, chez les rats Fischer mâles et femelles (durée du suivi 2 ans) et les souris B6C3F1 (Chan et coll., 1996). Dans cette étude, l'interprétation de la diminution de l'incidence, chez le rat mâle, des adénomes aux dépens des cellules interstitielles testiculaires, des glandes pancréatique et hypophysaire, est difficile. Les auteurs évoquent le rôle de la perte de poids des animaux. De même, chez la rate, les adénomes mammaires et les polypes stromaux utérins ont une incidence diminuée. À l'inverse, il est signalé une augmentation de l'incidence des cas d'hyperplasie des follicules thyroïdiens chez la souris. Ces données ont conduit le NTP à parler d'« *equivocal evidence of carcinogenic activity* » pour le  $\Delta^9$ -THC chez la souris, signifiant que les travaux montrent une augmentation marginale de certains cancers, qui pourrait être liée au produit testé.

D'autres recherches rapportent le développement de fibrosarcomes au point d'injection de  $\Delta^9$ -THC chez la souris (Szepsenwol et coll., 1978), ou bien encore une augmentation des cas d'adénocarcinomes mammaires chez des rats femelles ovariectomisées et irradiées, auxquelles ont été injectées du  $\Delta^9$ -THC par voie intrapéritonéale (Montour et coll., 1981).

Des travaux réalisés *in vitro* ont montré que l'exposition de cellules d'hépatome murin à des goudrons de marijuana induisait l'expression d'une enzyme impliquée dans le métabolisme des xénobiotiques carcinogènes, le cytochrome P4501A1, d'une façon supérieure à celle enregistrée lorsque les cellules étaient exposées, dans les mêmes conditions, à des goudrons de tabac (Roth et coll., 2001). Le  $\Delta^9$ -THC est responsable de cette induction accrue, qui s'effectue par l'intermédiaire du récepteur *arylhydrocarbon*. Le  $\Delta^9$ -THC semble toutefois exercer une régulation complexe du CYP1A1, puisqu'il est également capable d'inhiber de façon compétitive son activité enzymatique. Ces résultats préliminaires suggèrent que le  $\Delta^9$ -THC pourrait jouer un rôle régulateur, indépendant, dans les processus de cancérogenèse associés à la consommation de cannabis fumé.

### *Études chez l'homme*

Il a été rapporté des cas de cancers chez des enfants exposés indirectement au cannabis fumé par la mère : une étude cas-témoins (Grufferman et coll., 1993) montre un risque relatif augmenté de rhabdomyosarcome ; l'association d'un astrocytome (Kuijten et coll., 1990) chez l'enfant avec une consommation maternelle de cannabis est soit à la limite de la significativité statistique, soit significative si l'usage maternel du cannabis inclut ou non le mois précédant la grossesse. Une autre étude cas-témoins (Robison et coll., 1989) montre un risque relatif très augmenté de leucémie non lymphoblastique (myélomonocytaire et monocytaire) chez l'enfant exposé pendant la phase anténatale au cannabis : toutefois, le tabagisme maternel ou paternel n'a pas été pris en compte dans cette étude. Aucune publication récente ne rapporte de telles associations entre cannabisme maternel durant la grossesse et développement de ces pathologies cancéreuses chez l'enfant.

Des cas de cancers de la langue, de l'amygdale mais aussi du larynx et des voies aériennes supérieures ont été signalés, depuis les années quatre-vingt, chez les fumeurs de cannabis et de tabac associés, ainsi que chez de jeunes fumeurs exclusifs de cannabis. La localisation de ces cancers chez des sujets jeunes et la fréquence de carcinomes à cellules squameuses ont attiré l'attention des auteurs, malgré l'existence d'un éthylotabagisme souvent associé (Donald, 1986 ; Taylor, 1988 ; Caplan et Brigham, 1990 ; Almadori et coll., 1990 ; Caplan, 1991 ; Donald, 1991 ; Endicott et coll., 1993 ; Sridhar et coll., 1994 ; Fung et coll., 1999). Ces derniers auteurs rapportent que, parmi 110 patients porteurs d'un cancer bronchique, tous les fumeurs cancéreux de moins de 45 ans ont fumé du cannabis ; en revanche, aucun fumeur de tabac seul n'avait de cancer avant 45 ans. Ces auteurs estiment que le cannabis pourrait raccourcir la latence de développement du cancer.

Deux études rétrospectives, l'une dans les prisons américaines (Colon, 1980) et l'autre dans un hôpital (Taylor, 1988), mettent en évidence respectivement des lésions papillomateuses linguales et buccales chez des jeunes fumeurs de cannabis, et des lésions cancéreuses des voies aériennes. Dans une autre étude rétrospective californienne (Sidney et coll., 1997), l'usage du cannabis passé ou actuel n'est pas associé à une augmentation du risque global de cancer (tous cancers confondus) ; cependant, dans un sous-groupe de sujets non tabagiques, le risque de cancer de la prostate était augmenté chez les fumeurs de cannabis : cette donnée nécessite toutefois confirmation.

Dans une étude cas-témoins (Zhang et coll., 1999) comparant 173 patients porteurs d'un cancer de la tête ou du cou à 176 sujets témoins, l'usage du cannabis est associé à un risque significativement augmenté de cancer. Ce risque augmente encore (relation dose-effet) avec la fréquence des prises, le nombre d'années d'exposition, avec des ajustements pour de nombreux facteurs de confusion potentiels : ainsi, quand la fréquence est supérieure à 1 cigarette de cannabis par jour et la consommation dure plus de 5 ans, le risque de cancer augmente nettement. La plus forte prévalence de l'usage du

cannabis fumé est observée chez les patients porteurs d'un carcinome à cellules squameuses du larynx ou de la langue. Une fois ajusté sur le sexe, l'âge, le groupe ethnique, le niveau éducatif, l'éthylisme chronique, le nombre de paquets-années de tabagisme et le tabagisme passif, l'*odds ratio* (OR) estimé pour l'effet de l'usage du cannabis sur les cancers des voies aériennes et digestives supérieures est égal à 2,6 (IC 95 % : 1,1-6,6). Les effets du cannabis et du tabac seraient multiplicatifs. Une étude cas-témoins récente ne retrouve toutefois aucune des associations observées par l'équipe de Zhang (Rosenblatt et coll., 2001).

Dans une autre étude cas-témoins (Hsairi et coll., 1993) menée en Tunisie, comparant 110 patients porteurs d'un cancer bronchique à 110 sujets témoins appariés sur l'âge, le sexe et la consommation de tabac (5 cigarettes par jour, en moyenne), l'usage du cannabis était associé à un risque significativement augmenté de cancer (OR de 8,2 ; IC à 95 % : 1,3-15,5).

D'après l'analyse des différents constituants de la fumée de cannabis et de la manière de fumer, Wu et coll. (1988) estiment qu'une exposition journalière à une ou deux cigarettes de cannabis pourrait être suffisante pour augmenter le risque de cancer bronchique.

**En conclusion**, le caractère chronique de la consommation de cannabis modifie l'amplitude de certains effets aigus observés lors des premières prises, en raison d'une tolérance pharmacodynamique. C'est le cas par exemple des perturbations cardiovasculaires qui, nettes lors de la première prise, s'atténuent rapidement ensuite. La plupart des effets somatiques aigus du cannabis régressent dans les heures qui suivent la consommation, que celle-ci soit isolée ou répétée.

À long terme, la consommation chronique de cannabis pourrait exposer, comme le tabac, au risque d'athérosclérose. Si la fonction ventilatoire et les échanges gazeux pulmonaires, selon les études les plus récentes, ne sont pas perturbés par le cannabis, la bronchopathie cannabique est manifeste. Les multiples propriétés immunomodulatrices du  $\Delta^9$ -THC (stimulantes ou suppressives) ont été étudiées expérimentalement. En revanche, il manque des données épidémiologiques sur l'éventuel accroissement de la vulnérabilité des consommateurs de cannabis à différentes infections ; il semble toutefois que la consommation de cannabis ne soit pas associée à l'évolution du sida. Si le  $\Delta^9$ -THC n'est pas considéré comme cancérigène, la fumée de cannabis est quant à elle mutagène et cancérigène. Certaines données épidémiologiques suggèrent que la fumée de cannabis pourrait exposer les consommateurs à un risque de cancer bronchique et des voies aériennes et digestives supérieures.

## BIBLIOGRAPHIE

- ALMADORI G, PALUDETTI G, CERULLO M, OTTAVIANI F, D'ALATRI L. Marijuana smoking as a possible cause of tongue carcinoma in young patients. *J Laryngol Otol* 1990, **104** : 896-899
- ARONOW WS, CASSIDY J. Effects of marihuana and placebo marihuana on angina pectoris. *N Engl J Med* 1974, **291** : 65-67
- BARSKY SH, ROTH MD, KLEERUP EC, SIMMONS M, TASHKIN DP. Similar molecular alterations in bronchial epithelium are observed in habitual smokers of marijuana, cocaine or tobacco. *J Nat Can Inst* 1998, **90** : 1198-1205
- BEALS TE, FLIGIEL SEG, STUTH EA. Morphological alterations of alveolar macrophages from marijuana smokers. *Am Rev Respir Dis* 1989, **139** : A 336
- BLOOM JW, KALTENBORN WT, PAOLETTI P, CAMILLI A, LEBOWITZ MD. Respiratory effects of non-tobacco cigarettes. *Br Med J* 1987, **295** : 1516-1518
- BRO P, SCHOU J, TOPP G. Cannabis poisoning with analytical verification. *N Engl J Med* 1975, **293** : 1049-1050
- BUSCH FW, SEID DA, WEI ET. Mutagenic activity of marihuana smoke condensates. *Cancer Lett* 1979, **6** : 319-324
- CAIAFFA WT, VLAHOV D, GRAHAM NM, ASTEMBORSKI J, SOLOMON L et coll. Drug smoking, Pneumocystis carinii pneumonia and immunosuppression increase risk of bacterial pneumonia in human immunodeficiency virus seropositive infection drug users. *Am Rev Respir Dis* 1994, **150** : 1493-1498
- CAPLAN GA, BRIGHAM BA. Marijuana smoking and carcinoma of the tongue. Is there an association. *Cancer* 1990, **66** : 1005
- CAPLAN GA. Marihuana and mouth cancer. *J R Soc Med* 1991, **84** : 386
- CARRIOT F, SASCO AJ. Cannabis and cancer. *Rev Épidémiol et Santé Publ* 2000, **48** : 473-483
- CHAN PC, SILLS RC, BRAUN AG, HASEMAN JK, BUCHER JR. Toxicity and carcinogenicity of delta 9-tetrahydrocannabinol in Fischer rats and B6C3F1 mice. *Fundam Appl Toxicol* 1996, **30** : 109-117
- COATES RA, FAREWELL VT, RABOUD J, READ SE, MACFADDEN DK et coll. Cofactors of progression to acquired immunodeficiency syndrome in a cohort of male sexual contacts of men with human immunodeficiency virus disease. *Am J Epidemiol* 1990, **132** : 717-722
- COHEN S. Adverse effects of marijuana : selected issues. *Ann N Y Acad Sci* 1981, **362** : 119-124
- COHEN S, STILLMAN R. The therapeutic potential of marihana. New York, Plenum press, 1976
- COLON PG. Oral papilloma in marijuana users. *Quint Int* 1980, **1** : 1-6
- COTTRELL JC, SOHN SS, VOGEL WH. Toxic effects of marihuana tar on mouse skin. *Arch Environ Health* 1973, **26** : 277-278
- DALTERIO SL, MAYFIELD DL, BARTKE A. Effects of delta 9-THC on plasma hormone levels in female mice. *Subst Alcohol Actions Misuse* 1983, **4** : 339-345

- DENISSENKO ME, PAO A, TANG M, PFEIFER GP. Preferential formation of benzo[a]pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in P53. *Science* 1996, **274** : 430-432
- DISDIER P, SWIADER L, JOUGLARD J, PIQUET P, CHRISTIDES C et coll. Artérites induites par le cannabis vs maladie de Leo Buerger. Discussion nosologique à propos de deux nouveaux cas. *Presse Méd*, 1999, **28** : 71-74
- DONALD PJ. Advanced malignancy in the young marijuana smoker. *Adv Exp Med Biol* 1991, **288** : 33-46
- DONALD PJ. Marijuana smoking-possible cause of head and neck carcinoma in young patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986, **94** : 517-521
- DORRANCE D, JANIGER O, TEPLITZ RL. In vivo effects of illicit hallucinogens on human lymphocyte chromosomes. *JAMA* 1970, **212** : 1488-1491
- ENDICOTT JN, SKIPPER P, HERNANDEZ L. Marijuana and head and neck cancer. *Adv Exp Med Biol* 1993, **335** : 107-113
- FANT RV, HEISHMAN SJ, BUNKER EB, PICKWORTH WB. Acute and residual effects of marijuana in humans. *Pharmacol Biochem Behav* 1998, **60** : 777-784
- FELDMAN AL, SULLIVAN JT, PASSERO MA, LEWIS DC. Pneumothorax in polysubstance abusing marijuana and tobacco smokers : 3 cases. *J Subst Abuse* 1993, **5** : 183-186
- FLEMING I, SCHERMER B, POPP R, BUSSE R. Inhibition of the production of endothelium-derived hyperpolarizing factor by cannabinoid receptor agonists. *Br J Pharmacol* 1999, **126** : 949-960
- FLIGIEL SEG, ROTH MD, KLEERUP EC, BARSKY SH, SIMMONS MS, TASHKIN DP. Tracheo-bronchial histopathology in habitual smokers of cocaine, marijuana or tobacco. *Chest* 1997, **112** : 319-326
- FRIEDMAN JG. Marihuana and testosterone levels. *N Engl J Med* 1975, **292** : 484
- FUNG M, GALLAGHER C, MACHTAY M. Lung and aero-digestive cancers in young marijuana smokers. *Tumori*, 1999, **85** : 140-142
- GIBBINS RJ, MCDUGALL J, MILES CG, MARSHMAN JA. Tolerance to marijuana-induced tachycardia in man. *Acta Pharmacol Toxicol* 1976, **39** : 65-76
- GONG H JR, FLIGIEL S, TASHKIN DP, BARBERS RG. Tracheobronchial changes in habitual, heavy smokers of marijuana with and without tobacco. *Am Rev Respir Dis* 1987, **136** : 142-149
- GRUFFERMAN S, SCHWARTZ AG, RUYMANN FB, MAURER HM. Parents' use of cocaine and marijuana and increased risk of rhabdomyosarcoma in their children. *Cancer Causes Control* 1993, **4** : 217-224
- HALIKAS J A, WELLER R A, MORSE C. Effects of regular marijuana use on sexual performance. *J Psychoactive Drugs* 1982, **14** : 59-70
- HALL W, SOLOWIJ N. Adverse effects of cannabis. *Lancet* 1998, **352** : 1611-1616
- HARMON J, HALIAPOULOS MA. Gynecomastia in marihuana users. *N Engl J Med* 1972, **287** : 936
- HARMON JW, ALIAPOLIUS MA. Marijuana-induced gynecomastia : clinical and laboratory experience. *Surg Forum* 1974, **25** : 423-425

- HARRIS L. Cannabinoids as analgesics. *In* : Pain and analgesic compounds. BEERS R, BASSET T, eds. New York, Raven Press, 1979 : 467-473
- HOLLISTER L. Health aspects of cannabis. *Pharmacol Rev* 1986, **38** : 1-20
- HSAIRI M, ACHOUR N, ZOUARI B, BEN ROMDHANE H, ACHOUR A et coll. Etiologic factors in primary branchial carcinome in Tunisia. *Tunis Med* 1993, **71** : 265-268
- JAFFE JH. Drug addiction and drug abuse. *In* : Goodman and Gilman's. The Pharmacological basis of Therapeutics. GILMAN AG, RALL TW, NIES AS et coll. Pergamon Press, NY, 1990 : 549-553
- JOHNSON MK, SMITH RP, MORRISON D, LASZLO G, WHITE RJ. Large lung bullae in marijuana smokers. *Thorax* 2000, **55** : 340-342
- JONES DL. A case of cannabis ingestion. *N Z Vet J* 1978, **26** : 135-136
- JORGENSEN K, WULF HC, HUSUM B, NIEBUHR E. Sister-chromatid exchanges in cannabis smokers. *Mutat Res* 1991, **261** : 193-195
- KAGEN SL, KURUP VP, SOHNLE PC, FINK JN. Marijuana smoking and fungal sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1983, **71** : 389-393
- KAGEN SL. Aspergillus : an inhalable contaminant of marijuana. *N Engl J Med* 1981, **304** : 483
- KASLOW RA, BLACKWELDER WC, OSTROW DG, YERG D, PALENICEK J et coll. No evidence for the role of alcohol or other psychoactive drugs in accelerating immunodeficiency in HIV-1- positive individuals. A report from the Multicenter AIDS Cohort Study. *JAMA* 1989, **261** : 3424-3429
- KOLODNY RC, LESSIN P, TORO G, MASTERS WH, COHEN S. Depression of plasma testosterone levels with acute marihuana administration. *In* : The Pharmacology of Marihuana. MC BRAUDE, S SZARA, eds. Raven Press, New York, 1976 : 217-225
- KOLODNY RC, MASTERS WH, KOLODNER RM, TORO G. Depression of plasma testosterone levels after chronic intensive marihuana use. *N Engl J Med* 1974, **290** : 872-874
- KUIJTEN RR, BUNIN GR, NASS CC, MEADOWS AT. Gestational and familial risk factors for childhood astrocytoma : results of a case-control study. *Cancer Res* 1990, **50** : 2608-2612
- LEUCHTENBERGER C. Effects of marihuana (cannabis) smoke on cellular biochemistry of in vitro test systems. *In* : Cannabis and health hazards. FEHR KO, KALANT H, eds. Addiction Research Foundation, Toronto, 1983.
- LISKOW B, LISS JL, PARKER CW. Allergy to marijuana. *Ann Intern Med* 1971, **75** : 571
- MACNAB A, ANDERSON E, SUSAK L. Ingestion of cannabis : a cause of coma in children. *Pediatr Emerg Care* 1989, **5** : 238-239
- MATTHIAS P, TASHKIN DP, MARQUES-MAGALLANES JA, WILKINS JN, SIMMONS MS. Effects of varying marijuana potency on deposition of tar and 9-THC in the lung during smoking. *Pharmacol. Biochem Behavior* 1997, **58** : 1145-1150
- MENDELSON JH, ELLINGBOE J, KUEHNLE JC, MELLO NK. Effects of chronic marihuana use on integrated plasma testosterone and luteinizing hormone levels. *J Pharmacol Exp Ther* 1978, **207** : 611-617

- MENDELSON JH, KUEHNLE J, ELLINGBOE J, BABOR TF. Plasma testosterone levels before, during and after chronic marihuana smoking. *N Engl J Med* 1974, **291** : 1051-1055
- MENDELSON JH, MELLO NK, ELLINGBOE J, SKUPNY AS, LEX BW, GRIFFIN M. Marihuana smoking suppresses luteinizing hormone in women. *J Pharmacol Exp Ther* 1986, **237** : 862-866
- MERARI A, BARAK A J, PALVES M. Effects of <sup>(1(2))</sup>Plasma tetrahydrocannabinol on copulation in the male rat. *Psychopharmacologia* 1973, **28** : 243-246
- MILLER WE, SPIEKERMAN RE, HEPPEL NC. Pneumomediastinum resulting from performing valsalva manoeuvre during marijuana smoking. *Chest* 1972, **62** : 233-234
- MONTOUR JL, DUTZ W, HARRIS LS. Modification of radiation carcinogenesis by marihuana. *Cancer* 1981, **47** : 1279-1285
- NEWELL GR, MANSELL PW, WILSON MB, LYNCH HK, SPITZ MR, HERSH EM. Risk factors analysis among men referred for possible acquired immune deficiency syndrome. *Preventive Medicine* 1985, **14** : 81-91
- NEWTON CA, KLEIN TW, FRIEDMAN H. Secondary immunity to Legionella pneumophila and Th1 activity are suppressed by delta-9-tetrahydrocannabinoid injection. *Infect Immun* 1994, **62** : 4015-4020
- NOVOTNY M, LEE ML, BARTLE KD. A possible chemical basis for the higher mutagenicity of marijuana smoke as compared to tobacco smoke. *Experientia* 1976, **32** : 280-282
- RACHELEFSKY GS, OPELZ G, MICKY MR, LESSIN P, KIUCHI M et coll. Intact humoral and cell-mediated immunity in chronic marijuana smoking. *J Allergy Clin Immunol* 1976, **58** : 483-490
- RELMAN A. Marijuana justifies serious concern. In : Marijuana and health. Washington DC, National Academy Press, 1982
- ROBISON LL, BUCKLEY JD, DAIGLE AE, WELLS R, BENJAMIN D et coll. Maternal drug use and risk of childhood nonlymphoblastic leukemia among offspring. An epidemiologic investigation implicating marijuana (a report from the Childrens Cancer Study Group). *Cancer* 1989, **63** : 1904-1911
- ROSENBLATT KA, DOODY DR, FITZGIBBONS ED, DALING JR, SCHWARTZ SM. Marijuana use is not associated with the risk of oral squamous cell carcinoma : results from a population-based study. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2001, **42** : 887
- ROSENKRANTZ H, FLEISCHMAN RW. Effects of cannabis on lungs. *Adv Biosci* 1978, **22** : 279-299
- ROTH MD, MARQUES-MALLAGANES JA, YUAN M, SUN W, TASHKIN DP, HANKINSON O. Induction and regulation of the carcinogen-metabolizing enzyme CYP1A1 by marijuana smoke and delta<sup>9</sup>-tetrahydrocannabinol. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001, **24** : 339-344
- SARAFIAN TA, MAGALLANES JA, SHAU H, TASHKIN D, ROTH MD. Oxidative stress produced by marijuana smoke. An adverse effect enhanced by cannabinoids. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999, **20** : 1286-1293
- SCHAEFER CF, GUNN CG, DUBOWSKI KM. Normal plasma testosterone concentrations after marihuana smoking. *N Engl J Med* 1975, **292** : 867-868



- SHERMAN MP, AEBERHARD EE, WONG VZ, SIMMONS MS, ROTH MD, TASHKIN DP. Effects of smoking marijuana, tobacco or cocaine alone or in combination on DNA damage in human alveolar macrophages. *Life Sci* 1995, **56** : 2201-2207
- SIDNEY S, QUESENBERRY CP JR, FRIEDMAN GD, TEKAWA IS. Marijuana use and cancer incidence. *Cancer Causes Control* 1997, **8** : 722-728
- SMITH MS, YAMAMOTO Y, NEWTON C, FRIEDMAN H, KLEIN T. Psychoactive cannabinoids increase mortality and alter acute phase cytokine responses in mice sublethally infected with *Legionella pneumophila*. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997, **214** : 69-75
- SRIDHAR KS, RAUB WA, WEATHERBY NL, METSCH LR, SURRATT HL et coll. Possible role of marijuana smoking as a carcinogen in the development of lung cancer at a young age. *J Psychoactive Drugs* 1994, **26** : 285-288
- STEIN GS, STEIN JL. Effects of cannabinoids on gene expression. *NIDA Res monograph* 1984, **44** : 5-24
- STENCHEVER MA, KUNYSZ TJ, ALLEN MA. Chromosome breakage in users of marijuana. *Am J Obstet Gynecol* 1974, **118** : 106-113
- SZEPSENWOL J, FLETCHER J, MURISON GL, TORO-GOYCO E. Long term effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in mice. *Adv Biosci* 1978, **22-23** : 359-370
- TASHKIN DP, SHAPIRO BJ, FRANK IM. Acute pulmonary physiologic effects of smoked marijuana and oral  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol in healthy young men. *N Engl J Med* 1973, **288** : 985-989
- TASHKIN DP, SHAPIRO BJ, FRANK IM. Acute effects of smoked marijuana and oral  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol on specific airway conductance in subjects with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1974, **109** : 420-428
- TASHKIN DP, COULSON AH, CLARK VA, SIMMONS M, BOURQUE LB et coll. Respiratory symptoms and lung function in habitual heavy smokers of marijuana alone, smokers of marijuana and tobacco, smokers of tobacco alone, and nonsmokers. *Am Rev Respir Dis* 1987a, **135** : 209-216
- TASHKIN DP, SIMMONS MS, COULSON AH, CLARK VA, GONG H JR. Respiratory effects of cocaine « freebasing » among habitual users of marijuana with or without tobacco. *Chest* 1987b, **92** : 638-644
- TASHKIN DP, SIMMONS M, SHERRILL D, COULSON AH. Heavy habitual marijuana smoking does not cause an accelerated decline in FEV<sub>1</sub> with age : a longitudinal study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, **155** : 141-148
- TASHKIN DP. Airway effects of marijuana, cocaine, and other inhaled illicit agents. *Curr Opin Pulm Med* 2001, **7** : 43-61
- TAYLOR DA, POULTON R, MOFFITT TE, RAMANKUTTY P, SEARS MR. The respiratory effects of cannabis in young adults. *Addiction* 2000, **95** : 1669-1677
- TAYLOR FM. Marijuana as a potential respiratory tract carcinogen : a retrospective analysis of a community hospital population. *South Med J* 1988, **81** : 1213-1216
- VASSILIADES N, MOURELATOS D, DOZI-VASSILIADES J, EPIVATIANOS P, HATZITHEODORIDOU P. Induction of sister-chromatid exchanges in heroin-cannabis, heroin and cannabis addicts. *Mutat Res* 1986, **170** : 125-127

- VESCOVI PP, PEDRAZZONI M, MICHELINI M, MANINETTI L, BERNARDELLI F, PASSERI M. Chronic effects of marijuana smoking on luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and prolactin levels in human males. *Drug Alcohol Depend* 1992, **23** : 59-63
- VIDRIO H, SANCHEZ-SALVATORI MA, MEDINA M. Cardiovascular effects of (-)-11-OH-delta 8-tetrahydrocannabinol-dimethylheptyl in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996, **28** : 332-336
- WALTER FG, BEY TA, RUSCHKE DS, BENOWITZ NL. Marijuana and hyperthermia. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996, **34** : 217-221
- WEHNER FC, VAN RENSBERG SJ, THIEL PG. Mutagenicity of marijuana and Transkei tobacco smoke condensates in the Salmonella/microsome assay. *Mutat Res* 1980, **77** : 135-142
- WEISS JL, WATANABE AM, LEMBERGER L, TAMARKIN NR, CARDON PV. Cardiovascular effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in man. *Clin Pharmacol Ther* 1972, **13** : 671-684
- WILLIAMS CM, ROGERS PJ, KIRKHAM TC. Hyperphagia in pre-fed rats following oral delta9-THC. *Physiol Behav* 1998, **65** : 343-346
- WU TC, TASHKIN DP, DJAHED B, ROSE JE. Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with tobacco. *N Engl J Med* 1988, **318** : 347-351
- ZENOR BN, WEESNER GD, MALVEN PV. Endocrine and other responses to acute administration of cannabinoid compounds to non-stressed male calves. *Life Sci* 1999, **65** : 125-133
- ZHANG ZF, MORGENSTERN H, SPITZ MR, TASHKIN DP, YU GP et coll. Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Epidemio Biomarkers Prev* 1999, **9** : 1043-1049