



Information destinée aux professionnels de la santé
(Révisée)

Marihuana (marijuana, cannabis)
plante séchée pour administration par ingestion ou par d'autres moyens

Agent psychoactif

Ce document a été préparé pour le Programme de la stratégie antidrogue et des substances contrôlées afin d'offrir de l'information sur l'usage de la marihuana à des fins médicales. **La marihuana n'est pas un produit thérapeutique approuvé et la présentation de cette information ne doit pas être interprétée comme un endossement par Santé Canada de l'usage de ce produit ou de la marihuana en général.**

Même si le format s'en apparente, ce document n'est pas une Monographie de produit, un document requis lorsqu'un produit reçoit un Avis de conformité en autorisant la vente au Canada. Le présent document est un résumé d'articles scientifiques examinés par les pairs et d'articles de revue sur les éventuels usages thérapeutiques et sur les effets dangereux de la marihuana. Ce document ne se veut pas exhaustif et devrait être utilisé en complément de d'autres sources fiables.

On ne doit pas interpréter ce document comme l'expression des vues de Santé Canada sur l'usage approprié de la marihuana à des fins médicales.

La marihuana (marijuana, cannabis) n'est pas une substance thérapeutique autorisée au Canada et aucun produit à base de marihuana n'a obtenu un avis de conformité de Santé Canada en autorisant la vente au Canada.

Préparé par Santé Canada, juillet 2003
Présenté dans sa forme actuelle par l'APhC, juin 2004

TABLE DES MATIÈRES

	Page
1.0 Chimie	1
1.1 Composition	1
1.2. Autres ingrédients	1
1.3 Stabilité et entreposage	1
2.0 Pharmacologie clinique	2
2.1 Pharmacodynamique	2
2.2 Pharmacocinétique	5
2.2.1 Absorption	5
2.2.1.1 Cannabis fumé	5
2.2.1.2 THC par voie orale	7
2.2.1.3 THC par voie rectale	7
2.2.2 Distribution	7
2.2.3 Métabolisme	8
2.2.3.1 Inhalation	9
2.2.3.2 Voie orale	10
2.2.4 Excrétion	10
2.3 Relations entre la pharmacocinétique et la pharmacodynamie	11
3.0 Posologie	12
3.1 Marijuana fumée	12
3.2 Voie orale	13
4.0 Indications supposées et usage clinique	13
4.1 Nausée et vomissement	14
4.2 Syndrome cachectique et perte d'appétit chez les patients souffrant du SIDA et du cancer	14
4.2.1 Pour stimuler l'appétit et engendrer un gain de poids chez les patients souffrant du SIDA	14
4.2.2 Pour stimuler l'appétit et pour engendrer un gain de poids chez les patients cancéreux	15
4.2.3 Anorexie mentale	16
4.3 Sclérose en plaques, traumatisme médullaire ou maladie de la moelle épinière	16
4.3.1 Scléroses en plaques	17
4.3.2 Traumatisme médullaire	17
4.4 Épilepsie	17
4.5 Douleur	18
4.5.1 Douleur du cancer	18
4.5.2 Autres catégories de douleurs	18
4.6 Autres maladies et symptômes	19
4.6.1 Troubles du mouvement	19

4.6.1.1 Dystonie	19
4.6.1.2 Maladie de Huntington	20
4.6.1.3 Maladie de Parkinson.....	20
4.6.1.4 Syndrome de Tourette	20
4.6.2 Glaucome	21
4.6.3 Asthme bronchique	21
4.6.4 Hypertension	22
4.6.5 Troubles psychiatriques	22
4.6.6 Maladie d'Alzheimer	22
5.0 Contre-indications.....	23
6.0 Mises en garde.....	23
7.0 Précautions	24
7.1 Généralités	24
7.2 Dépendance et sevrage.....	24
7.3 Populations spéciales.....	24
7.4 Interactions médicamenteuses	25
7.5 Dépistage de drogues	25
8.0 Effets indésirables	25
8.1 Cancérogénicité, mutagénicité et voies respiratoires.....	25
8.2 Système immunitaire	27
8.3 Système reproducteur et système endocrinien	27
8.4 Effets cardiovasculaires	28
8.5 Système nerveux central	29
8.5.1 Cognition.....	30
8.5.2 Performance psychomotrice.....	30
8.5.3 Effets comportementaux	31
8.5.3.1 Troubles psychiatriques	31
8.5.3.2 Schizophrénie.....	31
8.5.3.3 Syndrome amotivationnel.....	32
8.5.3.4 Dépendance et tolérance	32
9.0 Surdose et toxicité	34

1.0 Chimie

1.1 Composition

La marihuana (marijuana) est le nom usuel du *Cannabis*, un chanvre qui pousse dans les climats tempérés et tropicaux dans presque n'importe quelle condition de sol. Le delta-9-tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC, THC) est le principal ingrédient psychoactif du cannabis. Les sommités fleuries et les feuilles sont utilisées pour produire le cannabis à fumer. La marihuana est fumée le plus souvent dans des cigarettes roulées à la main («joints») contenant le matériel végétal de la marihuana.

Bien que les feuilles et les sommités fleuries des plants de *Cannabis* produisent plus de 60 cannabinoïdes, les principales composantes actives sont le Δ^9 -THC, le cannabinoïde (CBN) et le cannabidiol (CBD) (British Medical Association, 1997, p 7).

1.2. Autres ingrédients

Il y a dans les joints de marihuana d'autres composantes qui sont communes au tabac et la fumée de ces joints est chimiquement semblable à celle des cigarettes de tabac (Iverson, 2000, p 191; British Medical Association, 1997, p 14). Toutefois, certains chercheurs signalent que deux agents cancérigènes de la fumée du tabac, le benzantracène et le benzopyrène, sont présents en quantités supérieures dans la fumée de marihuana (Novotny, et al., 1976). On indique que les différences des techniques utilisées par les fumeurs de marihuana et les fumeurs de tabac entraînent des niveaux trois fois supérieurs de goudron et cinq fois supérieurs de monoxyde de carbone gardés dans les poumons en fumant le cannabis en comparaison au tabac smoking (Wu, et al., 1988). Cette rétention supérieure du goudron et du monoxyde de carbone de la fumée du cannabis peut compenser le fait qu'un fumeur de marihuana fume généralement moins de cigarettes par jour qu'un fumeur de tabac (c.-à.-d., l'exposition au goudron et au monoxyde de carbone pourrait être semblable pour les deux groupes de fumeurs) (Peterson, 1979; Tashkin, et al, 1987).

1.3 Stabilité et entreposage

La majeure partie de l'information sur la stabilité de la marihuana n'apporte pas de distinctions entre le THC et le THCA. Ce dernier est dégradé en THC par la pyrolyse lorsque fumé ou dans l'entrée des chromatographes en phase gazeuse utilisées pour les analyses judiciaires (Baker, et al., 1981). La chaleur, la lumière, l'humidité, l'acidité et l'oxydation affectent la stabilité du cannabis (Garrett, et al., 1974; Mechoulam, et al., 1981). L'information disponible indique que le THC du matériel végétal qui vient d'être récolté et entreposé dans des contenants hermétiques secs réfrigérés serait stable pendant plusieurs mois. Le National Institute of Drug Abuse (NIDA) (Thomas, et al., 1999) signale que les échantillons conservés de ses cigarettes préparées avec soin et normalisés sont stables pendant des mois, particulièrement s'ils sont entreposés sous 0 °C. Toutefois, même à 18 °C, il y a une perte d'un tiers seulement de la teneur en THC (de 2,87 à 1,8 %) sur cinq ans, avec une certaine augmentation de la concentration du CBN.

2.0 Pharmacologie clinique

2.1 Pharmacodynamique

En majeure partie, l'information pharmacodynamique sur la marijuana chez les humains se rapporte aux effets du principal constituant, le THC. Le CBD ne semble pas être psychoactif; son action principale est l'inhibition des enzymes du cytochrome P450, ce qui diminue le métabolisme du THC et d'autres médicaments. Le CBN, alors que faiblement actif dans le cerveau comparativement au THC, semble avoir une activité dans des cellules immunitaires isolées (National Academy of Sciences, 1999, p 2.5).

Des récepteurs de cannabinoïdes ont été découverts dans le tissu nerveux . Deux types de récepteurs de cannabinoïdes, CB1 et CB2, ont été identifiés. Le tableau 1, adapté du rapport de la British Medical Association (British Medical Association, 1997, p 19), indique certains des effets du cannabis. Plusieurs des effets sont biphasiques, par exemple, une activité accrue avec des doses aiguës ou faibles, diminution de l'activité avec des doses plus fortes ou usage chronique. Les effets diffèrent grandement selon les personnes et peuvent être accrus chez les patients gravement malades ou plus âgés.

Tableau 1 : Certaines actions pharmacologiques du cannabis chez l'homme

Système corporel et effet	Détails des effets
SNC	
Psychologique	Euphorie («high»), dysphorie, anxiété, dépersonnalisation, précipitation ou aggravation de la psychose.
Perception	Perception sensorielle élevée, distorsion de l'espace et du temps, hallucinations, perceptions erronées.
Sédatif	Dépression généralisée du SNC, endormissement, somnolence, s'ajoutant aux autres dépresseurs du SNC.
Cognition, rendement psychomoteur	Fragmentation de la pensée, obnubilation, troubles de la mémoire, déficience globale du rendement, particulièrement pour les tâches complexes exigeantes.
Fonction motrice	Activité motrice accrue suivie d'inertie et dans la coordination, ataxie, dysarthrie, tremblements, faiblesse, contractions musculaires.
Analgésique	Les cannabinoïdes oraux disponibles actuellement sont d'une puissance semblable à la codéine (mais par un mécanisme différent).
Antiémétique, appétit accru	Avec des doses aiguës; l'effet s'inverse avec des doses plus fortes ou l'usage chronique (tolérance).
Tolérance	Tolérances à la plupart des effets comportementaux et somatiques, y compris le «high».
Dépendance, syndrome d'abstinence	Se produit expérimentalement après une intoxication prolongée: les symptômes sont les troubles du sommeil, la perte d'appétit, l'agitation, l'irritabilité et la sudation. L'information sur l'usage thérapeutique manque.
Système cardiovasculaire	
Fréquence cardiaque	Tachycardie avec des doses aiguës; bradycardie avec l'usage chronique.
Circulation périphérique	Vasodilation, rougeur de la conjonctive, hypotension posturale.
Débit cardiaque	Débit et demande d'oxygène du myocarde accrus.
Débit sanguin cérébral	Accru avec une dose aiguë, diminué avec l'usage chronique.
Système respiratoire	
Ventilation	

Système corporel et effet	Détails des effets
	Les petites doses stimulent, les plus grandes dépriment.
Bronchodilatation	Toux, mais la tolérance se développe.
Obstruction des voies respiratoires	Relié à un usage chronique de la forme fumée.
Yeux	Diminution de la pression intra-oculaire.
Système immunitaire	Usage chronique: troubles de l'activité bactéricide des macrophages du poumon et de la rate.
Système reproducteur	
Hommes	Antiandrogène, diminution du compte de spermatozoïdes et de leur motilité (usage chronique, mais la tolérance peut se développer).
Femmes	Suppression de l'ovulation, effets complexes sur la sécrétion de prolactine. Usage chronique: risque obstétrique accru.

Les effets aigus de la marijuana fumée incluent l'euphorie presque immédiate (le «high» de la marijuana), suivis d'effets cardiovasculaires, bronchopulmonaires, oculaires, psychologiques et psychomoteurs. L'euphorie maximum se produit 15 minutes après avoir fumé; les effets psychologiques (voir tableau 1) atteignent un plateau qui peut durer plusieurs heures. Toutefois, la première fois, certaines personnes éprouvent de la dysphorie et de l'anxiété. Les effets sur le système cardiovasculaire (tachycardie, etc.) diminuent beaucoup plus rapidement à mesure que le THC est distribué dans le système circulatoire. La tachycardie est le plus consistant des effets physiologiques de la marijuana (Beaconsfield, et al., 1972; Perez-Reyes, 1990).

Les effets psychoactifs à court terme de la fumée de marijuana comprennent l'euphorie, la relaxation, la distorsion du temps, la perception d'expériences sensorielles accrues (par exemple la musique) et une perte des inhibitions qui peut déclencher le rire (Hall, et al., 1998). Cette période est suivie d'une période de dépression (Ameri, 1999). Bien qu'il y ait une certaine inconsistance dans les rapports sur les effets aigus sur la mémoire et les habiletés motrices (Fant, et al., 1998; Kelly, et al., 1993; Barnett, et al., 1985), la plupart des études indiquent que l'usage de la marijuana est associé à une fonction entravée d'une variété de tâches cognitives et de la mémoire à court terme (Ameri, 1999; National Academy of Sciences, 1999, p 2.27; Hollister, 1998; Miller, Ch. 15 p 227-231). Une préoccupation majeure soulevée par un tel effet aigu est la difficulté de conduire ou d'utiliser de la machinerie complexe (Hansteen, et al., 1976; Smiley, et al., 1999; O'Kane, et al., 2002). On signale des habiletés réduites sur des simulateurs de vol par des pilotes expérimentés 24 heures après avoir fumé une cigarette de marijuana (Leirer, et

al., 1991). Les niveaux de THC dans le plasma atteints après avoir fumé semblent avoir un effet dépendant de la dose et de la concentration sur les fonctions cognitives (Heishman, et al., 1990).

2.2 Pharmacocinétique

Cette section se limitera à la pharmacocinétique humaine, principalement pour le cannabis fumé, mais présentera certaines comparaisons avec le THC par voie orale, notamment le dronabinol (Marinol[®]).

2.2.1 Absorption

2.2.1.1 Cannabis fumé

L'estimation de la dose administrée en fumant est une importante variable de l'évaluation de l'absorption des cannabinoïdes (principalement le THC) chez les humains. La source du matériel végétal et la composition de la cigarette ainsi que l'efficacité de la façon de fumer du sujet sont d'autres facteurs non contrôlés. Il pourrait être raisonnable d'estimer à environ 10 % (entre 3 à 30 %) la moyenne du THC présent dans la marijuana en circulation au Canada. Il semble que les gros fumeurs de marijuana peuvent augmenter la quantité absorbée et que c'est attribué à une technique plus efficace pour fumer (Agurell, et al., 1986).

L'absorption du THC par inhalation est extrêmement rapide, avec une biodisponibilité de 18 à 50 % de la cigarette (Huestis, 1999), et c'est la principale raison pour laquelle cette voie est préférée par de nombreuses personnes (Iverson, 2000, p 46-47).

Des cigarettes standardisées ont été développées par le NIDA et les relations entre la teneur en cannabis (THC), la dose administrée et les niveaux dans le plasma ont été étudiées. Le cannabis fumé contenant 1,64 % de THC (dose moyenne de 13,0 mg de THC) donne une pointe moyenne de niveaux de THC dans le plasma de 77 ng/mL (Ohlsson, et al., 1980).

Les niveaux de THC dans le plasma ont diminué rapidement après la cessation de fumer et étaient sous 5 ng/mL 2 heures après avoir cessé de fumer; les concentrations moyennes ont diminué d'environ 50 % 15 minutes après (Huestis, et al., 1992) avoir atteint le maximum (Huestis, 1999). Toutefois, le THC d'une seule dose peut être détecté dans le plasma pendant au moins une journée à l'aide des techniques analytiques sensibles modernes et pendant 13 jours chez les fumeurs chroniques (Johansson, et al., 1988). Le déclin du THC dans le plasma est multiphasique et comme le note Harvey (Harvey, 1999), les estimations de la demi-vie terminale du THC chez les humains ont augmenté à mesure que les méthodes analytiques sont devenues plus sensibles. Il n'y a encore aucun consensus. Il est probablement juste de dire que la demi-vie terminale du THC dure en moyenne une semaine et pourrait

être beaucoup plus longue. La demi-vie ne semble pas être différente entre les gros et petits utilisateurs (Agurell, et al., 1971).

2.2.1.2 THC par voie orale

La disponibilité systémique à partir d'une dose orale de 20 mg de THC dans un biscuit au chocolat est décrite comme étant absorbée lentement et de façon incertaine (Agurell, et al., 1986), avec une disponibilité systémique de seulement 4 à 12 % (Ohlsson, et al., 1980). Bien que la plupart des sujets aient eu des concentrations de pointe de THC dans le plasma entre 1 et 2 heures, certains des 11 sujets ont eu leur pointe à 6 heures et plusieurs ont eu plus d'une pointe.

Seulement 10 à 20 % du THC synthétique (dronabinol, Marinol®) administré en capsules avec de l'huile de sésame entre dans la circulation systémique, indiquant un métabolisme de premier passage intensif (Compendium of Pharmaceuticals and Specialties, 2003). L'effet psychotrope ou «high» est observé plus rapidement par la fumée que par la voie orale et Iversen (Iversen, 2000, p 46-47) attribue à ce facteur la raison pour laquelle «la voie fumée est la voie préférée du cannabis pour de nombreuses personnes».

2.2.1.3 THC par voie rectale

Des données limitées suggèrent une biodisponibilité plus élevée du THC par la voie rectale que par la voie orale (Mattes, et al., 1993 p 745-747; Brenneisen, et al., 1996).

2.2.2 Distribution

La distribution du THC commence immédiatement après l'absorption. La liaison aux protéines du THC et de ses métabolites dans le plasma est d'environ 97 % (Garrett, et al., 1977; Widman, et al., 1974). Le THC est principalement lié aux lipoprotéines de basse densité, jusqu'à 10 % étant présent dans les globules rouges (Walqvist, et al., 1970), tandis que le métabolite, 11-hydroxy THC, est lié encore plus fortement, seulement 1 % se trouvant dans la fraction libre (Widman, et al., 1973).

Le THC a un grand volume apparent de distribution, d'environ 10 L/kg, à cause de sa liposolubilité; des études sur les animaux ont montré qu'il est séquestré dans les tissus gras, y compris le cerveau (Harvey, 1999). Les concentrations les plus élevées se retrouvent dans le cœur et les tissus adipeux, les niveaux atteignant 10 et 1000 fois ceux du plasma, respectivement (Truitt Jr., 1971). Le THC traverse facilement la barrière hémato-encéphalique et on suppose que le léger délai entre la concentration plasmatique de pointe et les effets reflète cette distribution (Agurell, et al., 1986). Alors que la distribution immédiate est élevée dans le foie, la rate et les tissus adipeux sont les principaux sites de distribution après 72 heures, ces derniers étant les sites de stockage à long terme (Harvey, 1999).

On s'est préoccupé des conséquences possibles de la longue persistance du THC dans les tissus adipeux. Il n'existe aucune preuve que les résidus de THC persistent dans le cerveau. La libération des sites de stockage adipeux dans le sang est lente; les niveaux atteints ne sont pas suffisants pour causer des effets psychologiques.

2.2.3 Métabolisme

En majeure partie, le métabolisme des cannabinoïdes se produit dans le foie et des métabolites différents prédominent selon les voies d'administration. Le métabolisme complexe du THC implique l'oxydation allylique, l'époxydation, la décarboxylation et la conjugaison (Agurell, et al., 1986). Les cannabinoïdes sont de bons substrats pour les hydroxylases du cytochrome P450, en particulier le CYP 2C9. Les principaux métabolites initiaux du THC sont le 11-hydroxy THC et le 11-ni-9-carboxy THC. Le 11-hydroxy THC est formé rapidement par l'action des oxydases microsomales, les niveaux plasmatiques étant parallèles à la durée de l'action observable de la drogue. On a constaté que le 11-hydroxy THC a des propriétés psychomimétiques égales au THC (Christensen, et al., 1971; Perez-Reyes, et al., 1972).

2.2.3.1 Inhalation

Après avoir fumé (cigarettes de 1,75 et 3,55 % de THC), le 11-hydroxy THC (Huestis, et al., 1992) apparaît rapidement et augmente peu après le THC, environ 15 minutes après avoir commencé à fumer. Ses concentrations plasmatiques de pointe sont d'environ 7,5 ng/mL (environ 5 % du THC parent) et le profil de la surface sous la courbe de ce métabolite est en moyenne de 20 % de celui du parent. Des résultats semblables ont été obtenus avec l'administration intraveineuse (Agurell, et al., 1971).

Le 11-nor-9-carboxy THC psycho-inactif est le principal métabolite acide du THC excrété dans l'urine (Huestis, et al., 1996) et il est le cannabinoïde souvent dépisté dans l'analyse judiciaire des liquides organiques (Martin, et al., 1999). Les valeurs plasmatiques de pointe de ce métabolite se produisent 1,5 à 2,5 heures après avoir fumé et sont d'environ un tiers de la concentration du THC parent. Après l'oxydation, les métabolites de la phase II de la drogue libre ou de l'hydroxy-THC apparaissent comme des conjugués glycuroniques (Agurell, et al., 1986).

On sait que les hydrocarbures polyaromatiques de la fumée de tabac et de cannabis induisent l'action du CYP1A2. S'il est démontré que le métabolisme du THC implique également cet isoenzyme du cytochrome P450, l'exposition répétée au cannabis pourrait alors causer la disparition plus rapide du THC par cet enzyme spécifique (Valjent, et al., 2002). Divers autres enzymes cytochrome P450 présentent un intérêt pour les interactions médicamenteuses éventuelles. Dans les préparations microsomales de foie humain, il a été démontré que le CBD inhibe la formation des métabolites de THC catalysés par le CYP 3A, avec moins d'effet sur le CYP 2C9 (Harvey, 1999). Toutefois, d'autres suggèrent que le CBD diminue la formation du 11-hydroxy THV par l'inhibition du CYP 2C9 (Bornheim, et al., 1993).

Il est question plus loin des interactions observées et éventuelles du cannabis avec d'autres médicaments.

2.2.3.2 Voie orale

Après des doses orales de THC, le THC et son métabolite actif 11-OH-THC sont présents à des concentrations à peu près égales dans le plasma (Wall, et al., 1981; Cone, et al., 1988). Les concentrations de la drogue mère et du métabolite atteignent leur sommet environ 2 à 4 heures après la dose orale et diminuent sur plusieurs jours. La clairance est en moyenne d'environ 0,2 L/kg à l'heure, mais c'est très variable en raison de la complexité de la distribution des cannabinoïdes (Marinol US monograph). La plus grande quantité du métabolite 11-hydroxy, due au métabolisme de premier passage par cette voie, qui est d'une puissance semblable à celui du THC, complique l'interprétation des effets éventuels. Avec une dose orale de THC, l'absorption est lente et variable et les concentrations de pointe de THC peuvent être considérées du dixième de celles du THC fumé efficacement, mais les niveaux plasmatiques du métabolite 11-hydroxy sont d'environ 3 fois supérieurs à ceux observés dans le plasma pour la voie fumée (Wall, et al., 1983).

2.2.4 Excrétion

Suite à l'inhalation, l'élimination du THC et de ses métabolites se produit par les fèces (65 %) et l'urine (20 %). Après cinq jours, 80 % à 90 % de la dose totale est éliminée.

De même, après les doses orales, le THC et ses produits de biotransformation sont excrétés dans les fèces et l'urine. L'excrétion biliaire est la principale voie d'élimination, environ la moitié d'une dose orale radio-marquée étant récupérée des fèces dans les 72 heures par opposition à 10 à 15 % récupérée de l'urine. Moins de 5 % d'une dose orale est récupérée inchangée dans les fèces. Après l'administration d'une seule dose orale, de faibles niveaux de métabolites de THC ont été détectée plus de cinq semaines plus tard, dans l'urine et dans les fèces (Harvey, 1999, p 91-103; Compendium of Pharmaceuticals and Specialties, 2003).

Des traces de marijuana peuvent être détectées dans l'urine même des semaines (Ohlsson, et al., 1980) après la consommation dans les situations judiciaires ou d'emploi où des tests peuvent s'appliquer.

2.3 Relations entre la pharmacocinétique et la pharmacodynamique

Bien que cela présente un intérêt judiciaire important, la relation temporelle entre les concentrations plasmatiques du THC et ses effets psychotropes, cognitifs ou moteurs n'est pas claire (Harder, et al., 1997; Cone, et al., 1993). La dose et la concentration plasmatique par rapport à la réponse pour des applications thérapeutiques possibles sont mal définies, sauf pour ce qui est de l'information obtenue pour le dosage oral du dronabinol (THC synthétique) pour ses indications limitées (Compendium of Pharmaceuticals and specialties, 2003). L'interprétation de la pharmacocinétique du THC est aussi compliquée par

l'émergence des métabolites actifs, particulièrement le 11-hydroxy THC (Wall, et al., 1981; Cone, et al., 1988), qui atteint des concentrations supérieures après les doses orales par rapport aux doses inhalées. La modélisation pharmacodynamique (Barnett, et al., 1982) identifie une limite de 10 ng/mL (McBay, 1985) comme preuve d'une déficience fonctionnelle, en accord avec l'estimation de 25 à 29 ng/mL pour la concentration plasmatique à l'état d'équilibre de l'effet <<high>> maximum, ou $C_{ss}(50)$. Le modèle a également été utilisé pour simuler un dosage multiple avec une cigarette de 1 % contenant 9 mg de THC (Harder, et al., 1997). La durée du « high » maximal de cette dose a été estimée à environ 45 minutes après le dosage et a diminué à 50 % de cet effet de pointe environ 100 minutes après avoir fumé. Un intervalle de dosage d'une heure avec cette dose donnerait un « high continu » et le recouvrement après la dernière dose serait de 150 minutes. La concentration plasmatique de pointe pendant ce dosage est estimée à environ 70 ng/mL et le $C_{ss}(50)$ à environ 30 ng/mL de THC.

Les concentrations visées de THC dans le plasma ont été extrapolées à partir de la réponse du « high » subjectif qui peut ou non être associée aux applications thérapeutiques éventuelles. Toutefois, il est probable que la psychoactivité qui élicite cette réponse du SNC soit médiée par un récepteur et qu'ainsi ces concentrations soient utiles pour suggérer les doses à fumer.

3.0 Posologie

3.1 Marihuana fumée

La dose réelle de THC absorbée en fumant n'est pas facile à quantifier (voir la section 2.2.1). Selon l'Organisation mondiale de la santé (World Health Organization, 1997), un joint typique contient entre 0,5 et 1,0 g de matière végétale (moyenne de 750 mg) dont le contenu en THC peut varier entre 7,5 et 225 mg (généralement entre 1 et 30 %; voir le tableau 2). La quantité réelle de THC transmis par la fumée est environ de 20 à 70 %, le reste étant perdu dans la combustion ou la fumée secondaire. La biodisponibilité du THC des cigarettes de marihuana chez les sujets humains est de l'ordre de 5 à 24 %. La quantité des autres cannabinoïdes présents, principalement le CBN et le CBD, est habituellement beaucoup moindre, mais la quantité inhalée et absorbée est du même ordre que le THC.

Le tableau 2 présente certaines relations entre le pourcentage de THC dans le matériel végétal de cannabis et la quantité dans un joint moyen. La biodisponibilité de cannabinoïde dépend grandement de la technique utilisée pour fumer (possiblement un maximum d'environ 50 %).

Tableau 2 : Relation entre le pourcentage de THC dans le matériel végétal et la dose disponible dans un joint

%THC (mg par 100 mg de cannabis)	mg par 750 mg* « joint moyen »
1	7,5
2,5	18,75
5	37,5
10	75
15	112,5
20	150
30	225

* OMS poids moyen

En supposant que la concentration plasmatique de pointe est de l'ordre de 50-100 ng/mL, il a été démontré (voir la section 2.3) (Huestis, et al., 1992) que cela peut s'atteindre facilement en fumant une seule cigarette de marijuana à 3,55 % avec environ 900 mg de matériel végétal (environ 32 mg de THC).

Un joint de 750 mg d'une teneur de 5 % (c.à d. 37,5 mg de THC), produirait des niveaux plasmatiques légèrement supérieurs. Si on estime que la marijuana de la rue présente actuellement une moyenne de 10 % de THC, les plants d'une telle source donneraient des joints qui pourraient avoir une dose disponible de 75 mg et pourraient permettre d'atteindre rapidement des concentrations plasmatiques de plus de 300 ng/mL. Des souches encore plus puissantes de cannabis ont été signalées. ***Les patients commençant une thérapie à la marijuana fumée devraient recevoir la mise en garde de commencer lentement et de cesser de fumer s'il se produit une tachycardie.***

3.2 Voie orale

L'information pharmacocinétique décrite à la section 2.2 indique une absorption erratique et lente par la voie orale; les doses sont estimées à partir de l'information sur le Marinol®.

4.0 Indications et usage clinique

La forme orale du THC synthétique, dronabinol (2,5, 5 ou 10 mg, dissout dans l'huile de sésame) en capsules est vendue aux États-Unis et au Canada sous le nom de Marinol®. Il est indiqué pour le traitement des vomissements causés par la chimiothérapie et pour la stimulation de l'appétit dans le cas de l'anorexie associée au SIDA accompagnée d'une perte de poids (Compendium of Pharmaceuticals and Specialties, 2003; Marinol US monograph).

Bien qu'il existe de nombreux rapports anecdotiques sur la valeur thérapeutique de la marijuana fumée, les études scientifiques tentant d'appuyer la sécurité et l'efficacité de la marijuana à des

fins thérapeutiques ne sont pas concluantes. Un résumé des données existantes sur l'effet de la marijuana sur différents symptômes est présenté dans les sections qui suivent.

4.1 Nausée et vomissement

Le IOM (National Academy of Sciences, 1999, p 4.17) et d'autres comités (Health Department, NSW, Australia, 2000, p 41) considèrent que la place (s'il y a lieu) de la marijuana fumée serait un ajout à d'autres antiémétiques lorsqu'ils ne sont pas un traitement pleinement fructueux. Toutefois, aucune étude n'est disponible pour nous guider. Le rapport de la BMA (British Medical Association, 1997, p 27) indique que de la recherche est nécessaire pour évaluer la marijuana dans le traitement du vomissement causé par la chimiothérapie. Cela comprend des recherches pour établir des échelles de doses pour les cannabinoïdes et des études cliniques pour différencier le traitement optimal avec des cannabinoïdes pour des agents anticancéreux et des groupes de patients spécifiques.

Le rapport du IOM indique que, puisqu'il existe maintenant des agents antiémétiques plus efficaces que dans les années 1980 (particulièrement les antagonistes des récepteurs 5 HT₃), les patients ont moins besoin du THC.

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

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

Les rapports selon lesquels la marijuana est bénéfique pour les patients ayant le SIDA souffrant du syndrome cachectique sont anecdotiques, bien qu'elle semble très populaire chez ces patients (Grinspoon et al., 1993). Des études avec des sujets en santé confirment un effet stimulant sur l'appétit de la marijuana fumée accompagnée d'une augmentation de la consommation d'aliments et du poids corporel (Mattes, et al., 1994; Foltin, et al., 1988). Dans une étude contrôlée en laboratoire dans laquelle l'alimentation a été surveillée attentivement et où les sujets fumaient des cigarettes de cannabis selon une procédure standardisée, les sujets ont consommé beaucoup plus de calories chaque jour comparativement au groupe du placebo (Foltin, et al., 1988). Il n'y a toutefois aucun essai clinique de la drogue fumée pour cette indication (National Academy of Sciences, 1999, p 4.19).

Le THC synthétique (dronabinol) par voie orale administré en capsules (Marinol[®]) a été approuvé pour cette indication. La monographie du Marinol résume un essai aléatoire en double aveugle contrôlé par placebo comportant 139 patients (Beal, et al., 1995) dont 72 du groupe en traitement recevaient 2,5 mg de dronabinol deux fois par jour, mais une dose réduite à l'heure du coucher à cause des effets secondaires (sensation de "high", étourdissement, confusion et somnolence). Au cours de la période de traitement de six semaines, le dronabinol a augmenté considérablement l'appétit, avec une tendance à un

poids corporel supérieur, une meilleure humeur et une diminution des nausées. Après les six semaines, les patients ont pu continuer de recevoir du dronabinol et l'appétit a continué de s'améliorer.

Une importante préoccupation concernant la marijuana fumée chez les patients infectés par le VIH est qu'ils pourraient être plus vulnérables que les autres fumeurs de marijuana aux effets immunosuppresseurs de la marijuana ou à l'exposition aux organismes infectieux associés au matériel végétal de la marijuana (National Academy of Sciences, 1999, p 4.19). Il y a également des préoccupations relatives aux interactions médicamenteuses qui sont examinées plus loin.

4.2.2 Pour stimuler l'appétit et engendrer un gain de poids chez les patients cancéreux.

La marijuana fumée n'a pas été étudiée chez les patients souffrant de cachexie causée par le cancer. Il a été démontré que le THC par voie orale (dronabinol) améliore l'appétit et l'alimentation à partir d'observations pendant l'étude de l'effet anti-nausée (Ekert, et al., 1979; Sallan, et al., 1980). Un meilleur appétit et une alimentation accrue ont été signalés chez des patients ayant un cancer avancé traité avec le dronabinol 2,5 mg 2 à 3 fois par jour pendant 4 à 6 semaines, mais il y a eu un gain de poids chez seulement quelques patients (Plasse, et al., 1991; Wadleigh, et al., 1990, p 331; Nelson, et al., 1994). Un gain de poids modeste a été obtenu avec une dose plus forte de dronabinol (5 mg 3 fois par jour), mais les effets secondaires sur le SNC, étourdissement et somnolence ont limité le traitement (Regelson, et al., 1976). La cachexie du cancer n'est pas une indication approuvée pour le dronabinol, ni au Canada ni aux États-Unis.

Les effets immunorégulateurs de certains cannabinoïdes pourraient être contre-indiqués chez certains cancéreux (la chimiothérapie et le cancer pourraient être immunosuppresseurs) (National Academy of Sciences, 1999, p 4.21).

4.2.3 Anorexie mentale

Une étude aléatoire de THC par voie orale (Gross, et al., 1983) n'a pas donné de gain de poids. De plus, trois des onze patients recevant le THC ont eu des réactions dysphoriques sévères. La British Medical Association (British Medical Association, 1997, p 46) et le IOM (National Academy of Sciences, 1999, p 4.21) concluent que la marijuana n'est probablement pas indiquée pour ce type de patients.

4.3 Sclérose en plaques, traumatisme médullaire ou maladie de la moelle épinière

Le symptôme le plus courant reliée à ces maladies est la spasticité musculaire. Il y a plusieurs rapport anecdotiques selon lesquels la marijuana peut améliorer l'hypertonie spastique associée à la sclérose en plaques ou au traumatisme médullaire lorsque d'autres médicaments échouent ou produisent des effets secondaires inacceptables (American

Medical Association, 1997, p 10; British Medical Association, 1997, p 30; National Academy of Sciences, 1999, p 4.23).

4.3.1 Sclérose en plaques

Des rapports publiés s'étendant sur une centaine d'années indiquent que les personnes souffrant d'hypertonie spastique peuvent éprouver un soulagement avec le cannabis (Consroe, et al., 1986). Jusqu'à 4 % des patients souffrant de sclérose en plaques au Royaume-Uni fument déjà du cannabis pour soulager les symptômes (Iverson, 2000, p 157). Dans un sondage postal auprès de 233 patients souffrant de sclérose en plaques au Royaume-Uni et aux États-Unis, 112 patients (48 %) ont indiqué (Consroe, 1997) que le cannabis était utilisé pour améliorer les symptômes.

4.3.2 Traumatisme médullaire

Les patients survivant à un traumatisme médullaire sont habituellement jeunes (60 % ont moins de 35 ans (National Academy of Sciences, 1999, p 4.28)) et nécessitent des soins de longue durée et même toute la vie. Bien qu'il n'y ait aucun essai clinique de la marijuana fumée pour le traitement des spasmes musculaires, ces patients ont signalé aux ateliers du IOM que les spasmes musculaires, la nausée et l'insomnie étaient soulagés en fumant de la marijuana.

4.4 Épilepsie

Bien que des études sur des animaux suggèrent que les cannabinoïdes pourraient jouer un rôle dans le traitement de certains types de crises d'épilepsie (Consroe, et al., 1992), (en particulier, le CBD semble avoir des propriétés anticonvulsives sans être psychoactives (Hollister, 1986)), il n'existe que des rapports anecdotiques et de cas individuels selon lesquels la marijuana permet de contrôler les crises des épileptiques.

L'activité antiépileptique éventuelle du cannabidiol (CBD) chez des patients épileptiques qui étaient mal contrôlés avec les anticonvulsifs conventionnels a été étudiée, mais elle n'est pas prometteuse (Ames, et al., 1986, p 14; Trembly, et al., 1997, p 51; Cunha, et al., 1980).

4.5 Douleur

4.5.1 Douleur du cancer

Il n'existe aucun essai clinique contrôlé de la marijuana fumée pour le traitement de la douleur. Il y a deux études contrôlées en double aveugle sur le THC par voie orale (dronabinol, Marinol®) pour la douleur du cancer. La première (Noyes Jr., et al., 1975) porte sur le dosage échelonné de 5, 10, 15 et 20 mg de THC administré plusieurs jours de suite à dix cancéreux. Un soulagement significatif de la douleur a été constaté aux doses de 15 et 20 mg, mais à ces niveaux élevés l'effet sédatif était élevé, accompagné généralement d'une désorientation. Une deuxième étude (Noyes, et al., 1975) contrôlée par placebo a comparé 10 et 20 mg de THC par voie orale avec 60 et 120 mg de codéine chez 36 cancéreux souffrant de douleur. Les 10 et 20 mg de THC étaient d'une

puissance analgésique équivalant à 60 et 120 mg de codéine, respectivement. La dose de 10 mg a été bien tolérée et, malgré son effet sédatif, elle peut avoir un potentiel analgésique, mais la dose de 20 mg de THC a causé des effets secondaires y compris la somnolence, l'étourdissement, l'ataxie et une vision brouillée. Une anxiété extrême alarmante a également été observée à cette dose. Ce profil d'effets secondaires est confirmé par un rapport concernant un analogue synthétique du THC vérifié également par des essais contrôlés (Staquet, et al., 1978). Même si son efficacité équivalait à celle de la codéine, il n'a pas été considéré cliniquement utile à cause de la fréquence des effets secondaires.

4.5.2 Autres catégories de douleurs

Du THC par intraveineuse (0,22 mg/kg et 0,44 mg/kg) administré à des patients subissant une extraction dentaire (Raft, et al., 1977) a été comparé au diazepam (0,157 mg/kg). Le THC à dose élevée a été le moins efficace, le diazepam a été le plus efficace. Quatre patients ont préféré le placebo à la faible dose de THC. De même, une étude sur le CBD, à 450 mg par jour en doses divisées, administré à 10 patients souffrant de douleur neuropathique chronique (névralgie, etc.) n'a permis de constater aucun soulagement significatif de la douleur (Lindstrom, et al., 1997, p 43). Des études sur les récepteurs indiquent que les cannabinoïdes pourraient être d'utiles adjuvants pour l'analgésie aux opiacés (National Academy of Sciences, 1999, p 4.8). L'amélioration de la douleur du membre fantôme a été documentée (British Medical Association, 1997, p 43).

On a conclu à partir d'une méta-analyse de tous les essais de cannabinoïdes que les cannabinoïdes ont des effets sur le SNC qui limitent leur usage et qu'ils ne sont pas plus efficaces que la codéine comme analgésique (Campbell, et al., 2001).

4.6 Autres maladies et symptômes

4.6.1 Troubles du mouvement

Le système des cannabinoïdes endogènes semble être lié inextricablement à la physiologie normale, plus particulièrement dans le contrôle du mouvement, la formation des souvenirs et le contrôle de l'appétit et il peut être impliqué dans la pathologie de plusieurs maladies neurologiques. La contribution des cannabinoïdes à la maladie de Huntington, la maladie de Parkinson et les tremblements a été documentée (Glass, 2001).

4.6.1.1 Dystonie

Une étude non contrôlée sur la marijuana fumée par des patients dystoniques a été publiée. Toutefois, il y a eu un essai ouvert préliminaire (Consroe, et al., 1986, 30: 277-282) d'un cannabinoïde par voie orale. Le CBD, administré à cinq patients dystoniques (doses de 100 mg par jour augmentant à 600 mg par jour sur six semaines) a montré de modestes améliorations associées à la dose chez les cinq patients, mais une aggravation des tremblements et une hypokinésie chez deux

patients souffrant d'une maladie de Parkinson concomitante. Les résultats d'une étude aléatoire en double aveugle contrôlée par placebo sur un cannabinoïde synthétique (nabulone) n'a montré aucune réduction significative de la dystonie (Fox, et al., 2002).

4.6.1.2 Maladie de Huntington

Un essai en double aveugle contrôlé par placebo (Consroe, et al., 1991) de CBD par voie orale (10 mg/kg par jour) administré à 15 patients souffrant de la maladie de Huntington n'a montré aucun effet bénéfique du traitement.

4.6.1.3 Maladie de Parkinson

Il y a des raisons théoriques émanant de la recherche sur les voies de transmission cérébrales soutenant un rôle pour les cannabinoïdes pour le traitement de la maladie de Parkinson. Toutefois, le seul essai clinique publié de marijuana fumée (cigarettes d'un gramme contenant 2,9 % de THC) impliquant cinq cas de maladie de Parkinson idiopathique (Frankel, et al., 1990, 53: 436) n'a permis de constater aucune amélioration des tremblements après que les patients ont fumé la marijuana alors que tous les sujets ont bénéficié de l'administration de la lévodopa et de l'apomorphine. Un petit essai clinique aléatoire du cannabinoïde synthétique nabilone chez sept patients souffrant de la maladie de Parkinson a permis de constater que le traitement a réduit la dyskinésie causée par la lévodopa (Sieradzan, et al., 2001).

4.6.1.4 Syndrome de Tourette

Quatre cas indiquent que l'usage de la marijuana fumée peut réduire les tics chez les patients souffrant du syndrome de Tourette (National Academy of Sciences, 1999, p 4.32). Dans un rapport sur trois patients, on fait l'hypothèse d'effets bénéfiques de la marijuana à cause de ses propriétés de réduction de l'anxiété plutôt qu'un effet anti-tic (Sandyk, et al., 1988, p 444-445). Un essai aléatoire en double aveugle contrôlé par placebo de doses orales uniques de THC (5, 7,5 ou 10 mg) administrées à 12 patients souffrant du syndrome de Tourette a montré des améliorations associées à la concentration dans le plasma pour le contrôle des tics et du comportement obsessionnel-compulsif, sans effets secondaires sérieux, bien que des effets secondaires transitoires légers aient été constatés chez les cinq patients (Muller-Vahl, et al., 2002). Une étude connexe a montré que contrairement à ce qui a été constaté chez les consommateurs de marijuana en santé, des doses uniques de THC (5 à 10 mg) n'ont causé aucune déficience cognitive mesurée par des tests objectifs chez 12 patients souffrant du syndrome de Tourette (Muller-Vahl, et al., 2001).

4.6.2 Glaucome

La pression intra-oculaire élevée du glaucome peut être réduite par la marijuana (par voie orale ou fumée). Il existe peu de rapports sur le traitement de patients souffrant

du glaucome (British Medical Association, 1997, p 55). Un examinateur fait observer que « fumer le matériel végétal de la marijuana pour la réduction d'une pression intra-oculaire élevée causée par le glaucome est mal avisé, étant donné son profil toxicologique » (Green, 1998). La recherche avec les cannabinoïdes et la découverte de récepteurs oculaires de cannabinoïde pourrait conduire à de meilleurs agents de traitement du glaucome (Jarvinen, et al., 2002).

4.6.3 Asthme bronchique

Bien que les cannabinoïdes soient bronchodilatateurs, il y a eu très peu d'études sur l'effet bronchodilatateur chez des patients asthmatiques. Une étude en double aveugle contrôlée par placebo sur la marijuana fumée (2 % de THC), le THC par voie orale (15 mg) et l'isoprénaline (0,5 %) chez 14 sujets asthmatiques a montré une inversion du bronchospasme expérimental par la bronchodilatation qui était presque équivalente (Tashkin, et al., 1976). Cependant, la tolérance à cet effet s'est développée après plusieurs semaines (Tashkin, et al., 1976).

Une autre étude en double aveugle sur la marijuana fumée (0,9 et 1,9 % de THC) a permis de constater qu'elle cause une bronchodilatation importante et prolongée mais que la tachycardie survient avec la dose supérieure (Vachon, et al., 1976). Il est clair que la marijuana fumée ne convient pas pour un usage chronique pour l'asthme à cause de l'irritation bronchique causée par les diverses composantes de la fumée » (British Medical Association, 1997, p 60).

4.6.4 Hypertension

Les cannabinoïdes causent l'hypotension orthostatique, mais la tolérance aux effets cardiovasculaires se développe rapidement et, avec les autres effets nocifs, cela empêcherait de les considérer pour le traitement de l'hypertension à long terme (British Medical Association, 1997, p 64).

4.6.5 Troubles psychiatriques

Le cannabis a été défendu comme traitement de l'anxiété, de la dépression, des troubles du sommeil et des symptômes de sevrage de l'alcool et des opiacés (Iverson, 2000, p 172). Cet usage est anecdotique et a eu lieu avant que les agents psychothérapeutiques modernes deviennent disponibles. Une anecdote concerne le soulagement de la dépression en fumant de la marijuana, avec une altération de l'humeur beaucoup plus rapide qu'avec l'amitriptyline, un antidépresseur conventionnel qui prend habituellement quelques semaines avant d'avoir un effet (Grinspoon, et al., 1993). Les essais pour le traitement de la nausée causée par la chimiothérapie avec des cannabinoïdes mentionnent certains effets antidépresseurs (Regelson, et al., 1976). Toutefois, ils sont compensés par le potentiel d'effets secondaires psychologiques graves.

L'information anecdotique et certaines études avec des animaux suggèrent que les cannabinoïdes peuvent être utiles pour traiter le sevrage aux opiacés, mais il n'existe aucune étude clinique pour soutenir cette indication (British Medical Association, 1997, p 64).

4.6.6 Maladie d'Alzheimer

Deux indications possibles du traitement de la maladie d'Alzheimer avec des cannabinoïdes sont la stimulation de l'appétit (c.-à-d., pour combattre le refus de manger) et l'amélioration du comportement. Bien que le THC par voie orale (dronabinol, Marinol®) ait été étudié chez 11 patients et se soit montré efficace (Volicer, et al., 1997), il y a des préoccupations quant aux effets connus du THC sur la mémoire d'adultes en santé souffrant d'une affection dans laquelle la mémoire diminue déjà. Il y a également des préoccupations évidentes concernant les dangers d'incendie du fait de fumer de la marijuana chez des patients cognitivement déficients.

5.0 Contre-indications

La marijuana est contre-indiquée chez tout patient ayant un historique d'hypersensibilité aux cannabinoïde ou à la fumée. La marijuana ne devrait pas être administrée aux patients qui ont des antécédents de troubles psychotiques, plus particulièrement la schizophrénie .

6.0 Mises en garde

La dose de marijuana est difficile à estimer et est affectée par la source du matériel végétal, son traitement et par les différentes techniques de consommation. Celles-ci comprennent la profondeur de l'inhalation et la retenue de la respiration ainsi que le nombre de bouffées et leur fréquence et le nombre de cigarettes fumées. Par voie fumée la consommation devrait être lente et cesser si le patient commence à se sentir désorienté ou agité. Les fumeurs expérimentés sont capables de « titrer » leur dose, mais les fumeurs néophytes devraient faire attention et être supervisés.

La marijuana peut produire une dépendance physique et psychologique et recèle un potentiel d'abus. La drogue a des effets complexes sur le système nerveux central. Ceux-ci peuvent entraîner une diminution de la capacité cognitive et de la mémoire, des changements d'humeur, l'altération de la perception et une diminution du contrôle des impulsions. Les patients devraient être supervisés lorsqu'ils initient l'administration

Tout patient éprouvant une réaction psychotique à la marijuana devrait cesser immédiatement de la prendre, et être gardé sous observation jusqu'à ce qu'un état mental normal soit recouvré.

Dangers professionnels: Les patients qui consomment de la marijuana devraient recevoir une mise en garde de ne pas conduire ou de ne pas entreprendre des tâches dangereuses, par exemple utiliser de la machinerie lourde, parce que la défaillance de la vigilance mentale et de la

coordination physique peut diminuer leur capacité d'accomplir ces tâches. Cette défaillance peut durer jusqu'à plus de 24 heures après avoir fumé en raison de la longue demi-vie du THC.

Femmes enceintes: L'usage de la marijuana pendant la grossesse devrait être évité car il existe une preuve de problèmes de développement à long terme chez les enfants exposés à la marijuana *in utero*.

Femmes qui allaitent : Les cannabinoïdes sont excrétés dans le lait humain et peuvent être absorbés par le nourrisson. À cause des risques éventuels pour l'enfant, les femmes qui allaitent ne devraient pas consommer de la marijuana.

7.0 Précautions

7.1 Généralités

Le ratio risques-avantages de la marijuana doit être évalué avec soin chez les patients souffrant des affections médicales suivantes en raison de la variation individuelle quant à la réaction et à la tolérance à ses effets ainsi qu'à la difficulté concernant le dosage mentionnée à la section 3.0:

- La marijuana devrait être utilisée avec prudence chez les patients qui présentent des troubles cardiaques à cause d'une hypotension occasionnelle, d'une hypertension possible, d'une syncope et d'une tachycardie.
- La marijuana fumée n'est pas recommandée chez les patients souffrant d'une insuffisance respiratoire comme l'asthme ou une bronchopneumopathie chronique obstructive.
- La marijuana fumée n'est pas recommandée chez les patients souffrant d'une insuffisance respiratoire comme l'asthme ou une bronchopneumopathie chronique obstructive.
- La marijuana devrait être utilisée avec prudence chez les patients ayant un antécédent de toxicomanie, y compris l'alcoolisme ou une dépendance, parce qu'ils peuvent être plus sujets à abuser de la marijuana qui est elle-même une substance dont on abuse fréquemment.
- Les patients souffrant de manie, de dépression ou de schizophrénie devraient être sous une surveillance psychiatrique attentive s'ils prennent de la marijuana, parce qu'elle peut exacerber ces maladies.
- La marijuana devrait être utilisée avec prudence chez les patients recevant une thérapie concomitante avec des sédatifs, des hypnotiques ou d'autres médicaments psychoactifs à cause du potentiel d'effets additifs ou synergiques sur le SNC.
- Les patients devraient être informés des effets négatifs sur la mémoire et devraient signaler tout changement mental ou comportemental qui survient après avoir fait usage de la marijuana.

7.2 Dépendance et sevrage

La tolérance et une dépendance psychologique et physique peuvent être causées par l'usage répétitif prolongé de la marijuana. La tolérance aux effets cardiovasculaires se produit rapidement, mais la dépendance est plus lente à se développer et apparaît plus probable avec un dosage supérieur plus fréquent.

7.3 Populations spéciales

La marijuana devrait être utilisée avec prudence pour les femmes enceintes, les patients en pédiatrie et les personnes âgées parce que les connaissances sont insuffisantes au sujet de son utilisation par ces groupes de patients et à cause de la possibilité que les risques dépassent les avantages (voir Mises en garde, Femmes enceintes et Femmes qui allaitent).

7.4 Interactions médicamenteuses

Le THC et le CBD sont métabolisés par le système de cytochrome P450 et des études *in vitro* avec des microsomes humains ont indiqué un potentiel d'interaction avec d'autres médicaments. Il a été démontré que le CBD inhibe la formation des métabolites du THC catalysés par le CYP 3A et a moins d'effet sur le CYP 2C9. Pour cette raison, on s'inquiète que chez les patients suivant une pharmacothérapie multiple, comme par exemple pour le traitement du SIDA ou du cancer, il puisse se produire des interactions médicamenteuses importantes au plan clinique. Toutefois avec le dronabinol et la marijuana fumée, on n'a pas détecté d'interactions importantes au plan clinique. La fixation des protéines est une autre source possible d'interaction et les patients exposés à la marijuana devraient être surveillés quant à une modification de la dose s'ils prennent d'autres médicaments qui sont fortement liées aux protéines.

7.5 Dépistage de drogues

En raison de la longue demi-vie de l'élimination des cannabinoïdes et de leurs métabolites, les tests de dépistage de la drogue peuvent être positifs longtemps après avoir consommé de la marijuana (des semaines pour certains tests).

8.0 Effets indésirables

Cette section comprend les effets connus du cannabis (p. ex. cardiaques) ainsi que les effets associés au tabagisme (respiratoires).

8.1 Cancérogénicité, mutagénicité et voies respiratoires

La seule étude épidémiologique auprès de clients relativement jeunes d'une OSSI a permis de constater un nombre accru d'hommes ayant le cancer de la prostate chez les fumeurs de cannabis et de substances autres que le tabac. Dans cette étude, limitée par les facteurs démographiques de la clientèle de l'OSSI et la faible exposition à la marijuana, il n'y a aucune autre association constatée entre l'usage de la marijuana et les autres cancers (Sidney, et al., 1997). Une étude de cas contrôlée (Zhang, et al., 1999) laisse supposer que l'usage de la marijuana augmente le risque de cancer de la tête et du cou selon une forte association dose-réponse. Le risque s'est multiplié par 36 chez ceux qui fumaient de la marijuana et du tabac comparativement au groupe contrôle non-fumeur. On a également

constaté une augmentation du nombre de cancers du système respiratoire et du système digestif qui sont rares chez les jeunes patients et qui sont attribués à la fumée de la marijuana (Hyman, 1999; Hall, et al., 1998). De plus, de nombreuses études cellulaires et moléculaires présentent une solide preuve que la marijuana fumée est cancérigène (National Academy of Sciences, 1999, p 3.41).

Des études épidémiologiques ont permis de constater chez les gros fumeurs de cannabis, un faible changement de la fonction pulmonaire moyenne y compris une réduction du volume expiratoire maximal par seconde (VEM₁), une augmentation des résistances aériennes et une diminution de la conductance aérienne conductance (Bloom, et al., 1987; Roth et al., 1998; Tashkin, et al., 1987). Les gros fumeurs chroniques présentaient des symptômes de bronchite, y compris une respiration sifflante, la production de mucosité et une toux chronique, ce qui peut être un facteur de risque de bronchopneumopathie chronique obstructive plus tard dans la vie (Hall, et al., 1998; Taylor, et al., 2002). Tous les changements étaient plus évidents chez les gros fumeurs chroniques, définis comme ceux qui ont fumé plus de trois joints par jours pendant 25 ans (Sidney et al., 1997; Tashkin, 1999). Les effets sur le système de défense des voies respiratoires peuvent augmenter le risque d'infection chez les consommateurs chroniques (Denning, 1991). Ainsi, bien que d'autres études épidémiologiques soient nécessaires pour déterminer la relation causale éventuelle entre l'usage de la marijuana et le développement d'une infection ou d'un cancer des voies respiratoires, la preuve indique que l'habitude de fumer de la marijuana a plusieurs effets néfastes sur le système respiratoire et le système immunitaire (ci-après) qui peuvent être pertinents au plan clinique (Tashkin, et al., 2002).

8.2 Système immunitaire

Les effets de la fumée de marijuana sur le système immunitaires sont incertains. Chez des patients souffrant du SIDA, la mortalité accrue et les rapports d'infections bactériennes et fongiques associées à l'usage de la marijuana sont inquiétants. Des articles de revue (Cabral, 2001; Klein, 2001) suggèrent que ces patients peuvent être exposés à plus d'agents pathogènes ou que le système immunitaire est opprimé par la marijuana (National Academy of Sciences, 1999, p 3.39).

8.3 Appareil reproducteur et système endocrinien

Les résultats des études épidémiologiques sont conflictuels; certaines indiquent une réduction du poids à la naissance (Zuckerman, et al., 1989) et d'autres n'indiquent aucun effet à ce sujet (Shiono, et al., 1995) chez des femmes qui ont fumé du cannabis pendant la grossesse. Il semble exister des effets à long terme sur le développement des enfants nés de mères qui fumaient de la marijuana pendant la grossesse. Deux études longitudinales sur 20 ans (Fried, 2002), confirmées par une troisième (Richardson, et al., 2002), indiquent que cette exposition *in utero* influe négativement sur le comportement attentionnel et sur l'analyse visuelle et la vérification d'hypothèse mais non sur les résultats normalisés du QI. Ces effets comportementaux ont une influence négative sur des aspects de la fonction exécutive dans les années subséquentes. De plus, la consommation fréquente de cannabis par la mère peut être un facteur de risque faible quant au syndrome de mort subite du nourrisson (MSN) (Scragg, et al., 2001).

Il existe peu d'information concernant le transfert des cannabinoïdes et de leurs métabolites dans le lait humain (Chao, et al., 1976; Perez-Reyes, et al., 1982). Toutefois, chez les consommatrices habituelles de marijuana, ce transfert influencerait le développement et le comportement des bébés. Dans une étude de cas-témoins (Astley, et al., 1990), l'exposition à la marijuana par le lait de la mère pendant le premier mois après la naissance semble associée à une diminution du développement moteur du bébé à un an.

8.4 Effets cardiovasculaires

L'effet physiologique aigu le plus consistant de marijuana fumée est une tachycardie liée à la dose (Trouve, et al., 1999). Bien que les changements cardiovasculaires ne soient habituellement pas un problème chez les jeunes consommateurs en santé, la tachycardie causée par le cannabis fumé peut être problématique chez ceux qui souffrent déjà de troubles cardiaques ou d'angine (National Academy of Sciences 1999 p 3.44). On a constaté que l'inhalation de fumée de cannabis réduit de 50 % la quantité d'exercice nécessaire pour causer une attaque (Aronow, et al., 1974). Récemment, la marijuana a été associée à un risque relatif accru d'infarctus du myocarde non mortel la première heure après avoir fumé (Mittleman, et al., 2001). Cela peut être attribuable à l'augmentation de la demande d'oxygène du myocarde due à l'augmentation de la fréquence cardiaque après la consommation de cannabis. Toutefois, la consommation d'une autre drogue pourrait confondre ces résultats (Hollister, 1998).

On sait que le cannabis cause une hypotension orthostatique immédiatement après avoir fumé (Merritt, et al., 1982). Il cause également une vasodilatation périphérique qui peut influencer sur la perception de la température du corps et qui est associée à une rougeur conjonctivale caractéristique. Les mécanismes de ces effets sur le système nerveux végétatif ne sont pas bien compris (National Academy of Sciences, 1999p 3.44).

L'usage chronique de la marijuana semble induire une tolérance à l'effet d'accélération cardiaque. En fait, après environ huit jours de dosage constant avec l'équivalent de 10 mg

de THC par jour (équivalent de 100 mg de marijuana contenant 10 % de THC), une bradycardie avec hypotension (diminution de la pression artérielle en supination) a été observée (Chesher, et al., 1999).

Le THC et la marijuana fumée posent des risques pour la santé des personnes souffrant d'une maladie cardiovasculaire à cause des conséquences du travail cardiaque accru, des niveaux accrus de catécholamine, de la carboxyhémoglobine et de l'hypotension orthostatique (Trouve, et al., 1999; Jones, 2002; Sidney, 2002).

Les patients atteints du SIDA peuvent être à risque d'éprouver des effets cardiovasculaires à cause des interactions de leurs médicaments antiviraux tel le ritonavir dont il a été démontré qu'il causait des anomalies des lipides plasmatiques qui augmentent le risque d'accidents cardiovasculaires (Purnell, et al., 2000). Comme ces patients peuvent consommer du cannabis pour prendre du poids ou améliorer d'autres symptômes, les effets cardiovasculaires additionnels de la marijuana devraient être considérés dans l'évaluation des risques.

8.5 Système nerveux central

Selon la monographie du Marinol[®] (THC par voie orale), les événements impliquant le SNC les plus fréquents dans les essais cliniques contrôlés sont la somnolence, l'étourdissement et la défaillance transitoire des fonctions sensorielles et perceptives (Compendium of Pharmaceuticals and Specialties, 2003). Des effets psychotropes ont été observés chez la plupart des patients; ceux-ci comprenaient le « high » (rire facile, exaltation, conscience accrue) pour 24 % du groupe ayant pris du THC. Cinq pour cent des patients dans le groupe du THC et aucun dans le groupe du placebo ont éprouvé une faiblesse ou une inertie, des hallucinations, un trou de mémoire et l'ataxie. D'autres événements signalés sont la bouche sèche, la paresthésie, des distorsions visuelles (tous à 3 %), la paranoïa (2%), la dépersonnalisation (2 %) et la désorientation avec confusion (1 %).

8.5.1 Cognition

La marijuana entrave la cognition, notamment la mémoire à court terme, l'attention et la concentration. Le test de mémoire de chiffres a été utilisé pour estimer les effets du cannabis sur la mémoire récente, mais les résultats sont inconsistants. Les différences peuvent être attribuables au dosage utilisé (pourcentage de THC), à la procédure pour fumer ou si le test de mémoire de chiffres évalue le rappel vers l'avant ou vers l'arrière (Heishman, et al., 1989). Des problèmes méthodologiques ont contribué à la difficulté d'évaluer les effets de l'usage chronique (Pope Jr, et al., 1995). Dans l'ensemble, les études indiquent que les consommateurs chroniques de marijuana souffrent à divers degrés de déficience intellectuelle qui peut durer longtemps (Hollister, 1998).

L'intoxication au cannabis entrave considérablement la capacité d'apprendre des listes de mots ou de brèves histoires et de s'en rappeler. Des études récentes auprès de 51 fumeurs de marijuana de longue date (moyenne d'âge de 24 ans) comparés à un groupe

contrôle de non-fumeurs et de nouveaux fumeurs ont confirmé que des déficits de l'attention et de la mémoire se produisent chez les gros fumeurs de cannabis, qu'ils continuent au-delà de la période d'intoxication et sont cumulatifs sur des périodes de consommation plus longues (Solowij, et al., 2002).

8.5.2 Performance psychomotrice

L'exposition au cannabis altère la performance psychomotrice et les patients doivent être avertis de ne pas conduire après avoir fumé de la marijuana. La période d'abstinence pour faire fonctionner de la machinerie complexe dépend de la dose, de la maladie du patient, de l'âge du patient et de son sexe. Les personnes sont affectées différemment par une exposition prolongée à la marijuana et il existe une preuve d'effets plus importants chez les adolescents. La discrimination des effets de la marijuana des effets normaux de l'âge sur la cognition et la performance n'a pas été pleinement étudiée (Solowij, et al., 1999). La diminution de la performance semble se manifester moins chez les gros fumeurs de cannabis comparativement aux fumeurs occasionnels (National Academy of Sciences, 1999, p 3.8). Il a été suggéré que, contrairement à l'alcool, les fumeurs de cannabis sont conscients de leur degré d'intoxication et compensent en étant hyper-prudents, le résultat étant une réduction de la vitesse, moins de dépassements et une augmentation de la distance entre véhicules (Gieringer, 1988). D'autres nient cette affirmation (Moskowitz, 1985).

8.5.3 Effets comportementaux

8.5.3.1 Troubles psychiatriques

Il est indiqué dans la monographie sur le Marinol[®] (dronabinol, THC par voie orale) (Compendium of Pharmaceutical and Specialties, 2003) que ce médicament devrait être utilisé avec prudence et qu'un suivi psychiatrique attentif chez les patients souffrant de manie, de dépression ou de schizophrénie est recommandé parce que le Marinol[®] peut exacerber ces maladies. Cela reflète le rapport de l'IOM (National Academy of Sciences, 1999, p 3.23, 3.29) et reconnaît également que des troubles psychiatriques sont associés à la dépendance de substances et sont des facteurs de risque de toxicomanie.

Des réactions toxiques aiguës comme la nausée, l'anxiété, la paranoïa et la désorientation se produisent souvent chez les nouveaux fumeurs de marijuana mais sont peu courantes chez les fumeurs réguliers (Noyes Jr, et al., 1975). Le déclenchement de la psychose par la marijuana n'a pas été établi avec certitude, mais il semble que le cannabis est utilisé fréquemment par des patients psychotiques (Hollister, 1998). Le fait de fumer beaucoup de cannabis, et même moins chez les personnes vulnérables, peut produire une psychose aiguë, y compris l'anxiété, l'agitation, l'amnésie, des délires, des hallucinations et des symptômes hypomaniaques (Australian Commonwealth Government, Department of Health and Ageing, 1994).

8.5.3.2 Schizophrénie

L'usage de cannabis dans l'enfance déclaré par le patient a été associé à un risque accru de développer la schizophrénie et ce risque a été relié à la fréquence de l'exposition à la marijuana (Zammit, et al, 2002). Une étude avec une cohorte de plus de 1000 enfants, suivis jusqu'à 26 ans, a montré trois fois plus de risques de troubles psychotiques chez les consommateurs de cannabis et suggèrent que l'exposition au cannabis chez les adolescents vulnérables au plan psychologique devrait être fortement découragée (Arseneault, 2002, p 1212-1213). Une forte consommation de marijuana peut aggraver les symptômes et causer plus de rechutes (Alleback, 1999; National Academy of Sciences, 1999, p 3.29). Des études de suivi confirment le risque accru de faible pronostic de la psychose chez les fumeurs de marijuana (Caspari, 1999; van Os, et al., 2002). Les schizophrènes ou les personnes ayant des antécédents familiaux de ce trouble sont susceptibles d'être plus à risque de souffrir des effets psychiatriques néfastes de la marijuana (Johns, 2001).

8.5.3.3 Syndrome amotivationnel

Ce syndrome est utilisé pour décrire les jeunes qui manifestent peu d'intérêt à l'école, au travail ou pour d'autres activités axées sur un objectif et qui se retirent également des activités sociales. Bien qu'il s'agisse d'une affection mal définie, elle est une caractéristique commune d'intoxication chronique avec de nombreuses drogues psychoactives différentes et si l'intoxication chronique est traitée ou « guérie », le comportement s'améliore. Il n'existe pas une preuve convaincante pour montrer une relation causale entre la marijuana fumée et ces caractéristiques comportementales (National Academy of Sciences, 1999, p 3.31).

8.5.3.4 Dépendance et tolérance

La tolérance à la plupart des effets de la marijuana peut se développer après quelques doses et elle peut également disparaître rapidement (National Academy of Sciences, 1999, p 3.8). Chez des sujets normaux, la tolérance développe des changements de l'humeur, de la pression intra-oculaire, de l'EEG, de la performance psychomotrice et des effets antiémétiques (Jones, et al., 1976) et cardiovasculaires (Compton, et al., 1990). La dynamique de la tolérance diffère selon les effets (Pertwee, 1991). La tolérance à certains des effets du cannabis se développe lorsque le THC est administré par voie orale (30 mg quatre fois par jour) et aussi lorsqu'une dose à peu près équivalente est fumée (Haney, et al., 1999) (cigarette de 3,1 %, 5 bouffées de 10 secondes). Dans les deux cas, il y a eu tolérance au « high », mais il n'y a eu aucune diminution de l'effet stimulant l'appétit, quelle que soit la voie d'administration.

Il existe une preuve que la dépendance au cannabis se produit avec une grande consommation chronique à des fins récréatives. Certaines personnes signalent des problèmes de contrôle de cet usage malgré des difficultés personnelles (Australian Commonwealth Government, Department of Health and Ageing, 1994; Stephens, et

al., 1993). La dépendance est peu susceptible de présenter des problèmes lorsque le cannabis est utilisé à des fins thérapeutiques, bien que les effets du sevrage puissent être inconfortables (British Medical Association, 1997, p 67). Ces derniers comprennent l'inquiétude, l'anxiété, l'agitation légère, l'irritabilité, les tremblements, l'insomnie, la perturbation de l'EEG et du sommeil, la nausée, la diarrhée et les crampes. Le sevrage a été étudié chez des sujets, y compris des adolescents, qui fumaient de la marijuana à des fins récréatives (Crowley, et al., 1998). Ces effets ont été considérés légers comparativement aux « syndromes » physiques vécus par le sevrage de l'alcool ou des opiacés (Jones, et al., 1976) et le modèle de sevrage est moins clair que pour ces drogues (Smith, 2002).

9.0 Surdose et toxicité

On estime le LD₅₀ à 20 000 à 40 000 fois la quantité dans une cigarette de marijuana (environ 1500 lb) fumée sur une période de 15 minutes (Annas, 1997). La marijuana n'est pas un agent complètement bénin et elle présente divers effets physiologiques, mais en dehors des dangers associés à la fumée, les effets nocifs sont comparables à ceux qui sont tolérés pour d'autres médicaments (National Academy of Sciences, 1999, p3.49). Le cannabis produit souvent des effets non voulus, généralement l'étourdissement, un effet sédatif, l'intoxication, la maladresse, la bouche sèche, l'hypotension ou une accélération de la fréquence cardiaque (Robson, 2001). Les rares complications aiguës (comme les attaques paniques, la psychose, les convulsions, etc.) qui se présentent en salle d'urgence peuvent être gérées par des mesures habituelles (Seldon, et al., 1990). Tel qu'indiqué pour la surdose de Marinol (Compendium of Pharmaceuticals and Specialties, 2003), les signes et les symptômes de la marijuana fumée sont une extension des effets psychotomimétiques et physiologiques du THC. Si des symptômes psychiatriques perturbateurs apparaissent à la posologie prescrite, le patient devrait être observé de près dans un milieu calme et avec des mesures de soutien, notamment la rassurance.

Bibliographie

1. Agurell, S., Halldin, M., Lindgren, J.E., Ohlsson, A., Widman, M., Gillespie, H., Hollister, L. Pharmacokinetics and metabolism of Δ^1 -tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man. *Pharmacol Rev*, 1986; 38: 21-43
2. Agurell, S., Leander, K. Stability, transfer and absorption of cannabinoid constituents of cannabis (Hashish) during smoking. *Acta Pharm Suecica*, 1971; 8: 391-402
3. Allebeck, P. Cannabis and psychiatric syndrome. In *Marihuana and Medicine*. Eds. GG Nahas, KM Sutin, D Harvey, S Agurell, Humana Press, Totowa, N.J., 1999; p 665-669
4. Ameri, A. The effects of cannabinoids on the brain. *Progress in neurobiology*, 1999; 58: 315-348
5. American Medical Association, Council of Scientific Affairs 1997. *Medical Marijuana*, Chicago, IL http://www.ama-assn.org/ama/pub/article/2036-6124.html#major_proposed_medical_uses p 10
6. Ames, F.R., Cridland, S. Anticonvulsant effect of cannabidiol. *S Afr Med J*. 1986; 69:14
7. Annas, G.J. Reefer madness-The Federal response to California's Medical-Marijuana Law. *New Eng J Med*, 1997; 337: 435-439
8. Aronow, W.S., Cassidy, J. Effect of marihuana and placebo-marihuana smoking on angina pectoris. *N.Engl.J.Med.* 1974; 291: 65-67
9. Arseneault, L., Cannon, M., Poulton, R., Murray, R., Caspi, A., Moffitt, T.E. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ*. 2002; 325: 1212-1213
10. Astley, S.J., Little, R.E. Maternal marijuana use during lactation and infant development at one year. *Neurotoxicol Teratol* 1990; 12: 161-168
11. Australian Commonwealth government, Department of Health and Ageing, National Drug Strategy, Monograph Series No.44 The health and psychological effects of cannabis use. National Drug and Alcohol Research Centre, University of New South Wales. Wayne Hall, Louisa Degenhardt, Michael Lynskey. 1994
12. Baker, P.B., Taylor, B.J., Gough, T.A. The tetrahydrocannabinol and tetrahydrocannabinolic acid content of cannabis products. *J Pharm Pharmacol*, 1981; p 33
13. Barnett, G., Chiang, C.W., Perez-Reyes, M., Owens, S.M. Kinetic study of smoking marijuana. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1982; 10: 495-506
14. Barnett, G., Licko, V., Thompson, T. Behavioral pharmacokinetics of marijuana. *Psychopharmacology (Berl)*. 1985; 85: 51-56
15. Beaconsfield, P., Ginsburg, J., Rainsbury, R. Marihuana smoking. Cardiovascular effects in man and possible mechanisms. *N Engl J Med*. 1972; 287: 209-212
16. Beal, J.A., Olson, R., Laubenstein, L., Morales, J.O., Bellman, P., Yangco, B., Lefkowitz, L., Plasse, T.F., Shepard, K.V. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Management*, 1995; 10: 89-97
17. Bloom, J.W., Kaltenborn, W.T., Paoletti, P., Camilli, A., Lebowitz, M.D. Respiratory effects of non-tobacco cigarettes. *Br. Med. J* 1987; 295: 1516-1518
18. Bornheim, L.M., Everhart, E.T., Li, J., Correia, M.A. Characterization of cannabidiol-mediated cytochrome P450 inactivation. *Biochem Pharmacol*. 1993; 45: 1323-1331

19. Brenneisen, R., Egli, A., Elsohly, M.A., Henn, V., Spiess, Y. The effect of orally and rectally administered delta 9-tetrahydrocannabinol on spasticity: a pilot study with 2 patients. *International Journal Clin Pharmacol Ther.* 1996; 34: 446-52
20. British Medical Association. Therapeutic uses of cannabis. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, 1997
21. Cabral, G. Marijuana and cannabinoids: effects on infections, immunity, and AIDS. *J. Cannabis Ther.* 2001; 1: 61-85
22. Campbell, F.A., Tramer, M.R., Carroll, D., Reynolds, D.J., Moore, R.A., McQuay, H.J. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *BMJ.* 2001; 323: 13-16
23. Caspari, D. Cannabis and schizophrenia: results of a follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249:45-49
24. Chao, F.C., Green, D.E., Forrest, I.S., Kaplan, J.N., Winship-Ball, A., Braude, M. The passage of ¹⁴C-delta-9-tetrahydrocannabinol into the milk of lactating squirrel monkeys. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1976; 15: 303-317
25. Chesher, G., Hall, W. Effects of cannabis on the cardiovascular and gastrointestinal systems. *The health effects of cannabis*, eds H Kalant, W Corrigan, W. Hall. R Smart, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, 1999; p 437-458
26. Christensen, H.D., Freudenthal, R.I., Gidley, J.T., Rosenfeld, R., Boegli, G., Testino, L., Brine, D.R., Pitt, C.G., Wall, M.E. Activity of delta-8- and delta-9-tetrahydrocannabinol and related compounds in the mouse. *Science.* 1971; 172: 165-167
27. Compendium of Pharmaceuticals and Specialties (CPS), Canadian Pharmacists Association, Ottawa, 2003; p 949
28. Compton, D.R., Dewey, W.L., Martin, B.R. Cannabis dependence and tolerance production. *Adv Alcohol Substance Abuse.* 1990; 9(1-2): 129-147
29. Cone, E.J., Huestis, M.A. Relating blood concentrations of tetrahydrocannabinol and metabolites to pharmacologic effects and time of marijuana usage. *Ther Drug Monit.* 1993; 15: 527-532.
30. Cone, E.J., Johnson, R.E., Paul, B.D., Mell, L.D., Mitchell, J. Marijuana-laced brownies: behavioral effects, physiologic effects, and urinalysis in humans following ingestion. *Journal of Analytical Toxicology.* 1988; 12: 169-75
31. Consroe, P., Laguna, J., Allender, J., Snider, S., Stern, L., Sandyk, R., Kennedy, K., Schram, K. Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease. *Pharmacol Biochem Behav.* 1991; 40: 701-708
32. Consroe, P., Musty, R., Rein, J., Tillery, W., Pertwee, R. The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1997; 38(1): 44-48
33. Consroe, P., Sandyk, R. Potential role of cannabinoids for therapy of neurological disorders. In *Marijuana/Cannabinoids: Neurobiology and Neurophysiology*, eds. A Bartke and L Murphy, CRC Press, Boca Raton, FL, 1992 pp 459-524
34. Consroe, P., Sandyk, R., Snider, S.R. Open label evaluation of cannabidiol in dystonic movement disorders. *Int J Neurosci.* 1986; 30: 277-82

35. Consroe, P., Snider, S.R. Therapeutic potential of cannabinoids in neurological disorders, in: R Mechoulam (ed.) Marijuana/Cannabinoids as therapeutic agents. CRC Press, Boca Raton, FL, 1986; 21-49
36. Crowley, T.J., Macdonald, M.J., Whitmore, E.A., Mikulich, S.K. Cannabis dependence, withdrawal, and reinforcing effects among adolescents with conduct symptoms and substance use disorders. *Drug Alcohol Depend.* 1998; 50: 27-37
37. Cunha, J.M., Carlini, E.A., Pereira, A.E., Ramos, O.L., Pimentel, C., Gagliardi, R., Sanvito, W.L., Lander, N., Mechoulam, R. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology.* 1980; 2: 175-85
38. Denning, D.W., Follansbee, S.E., Scolaro, M., Norris, S., Edelstein, H., Stevens, D.A. Pulmonary aspergillosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1991; 324: 654-662
39. Ekert, H., Waters, K.D., Jurk, I.H., Mobilla, J., Loughnan, F. Amelioration of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting by delta-9-tetrahydrocannabinol. *Med J Aust.* 1979; 2:657-659
40. Fant, R.V., Heishman, S.J., Bunker, E.B., Pickworth, W.B. Acute and residual effects of marijuana in humans. *Pharmacol Biochem Behav.* 1998; 60: 777-784
41. Foltin, R.W., Fischman, M.W., Byrne, M.F. Effects of smoked marijuana on food intake and body weight of humans living in a residential laboratory. *Appetite.* 1988; 11: 1-14
42. Fox, S.H., Kellett, M., Moore, A.P., Crossman, A.R., Brotchie, J.M. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to assess the potential of cannabinoid receptor stimulation in the treatment of dystonia. *Mov Disord.* 2002; 17: 145-149
43. Frankel, J.P., Hughes, A., Lees, A.J., Stern, G.M. Marijuana for parkinsonian tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1990; 53: 436
44. Fried, P.A. Conceptual issues in behavioral teratology and their application in determining long-term sequelae of prenatal marijuana exposure. *J Child Psychol Psychiatry.* 2002; 43: 81-102
45. Garrett, E.R., Hunt, C.A. Physicochemical properties, solubility and protein binding of delta-9- THC. *Journal Pharm Science,* 1974; 63
46. Garrett, R., Hunt, C.A. Pharmacokinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol in dogs. *Journal Pharm Science.* 1977; 66: 395-407
47. Gieringer, D.H. Marijuana, driving, and accident safety. *J Psychoactive Drugs.* 1988; 20: 93-101
48. Glass, M. The role of cannabinoids in neurodegenerative diseases. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001; 25: 743-65
49. Grinspoon, L., Bakalar, J.B. Marijuana the forbidden medicine, Yale University Press, Newhaven, 1993
50. Green, K. Marijuana smoking vs cannabinoids for glaucoma therapy. *Arch Ophthalmol* 1998; 111: 1433-1437
51. Gross, H., Egbert, M.H., Faden, V.B., Godberg, S.C., Kaye, W.H., Caine, E.D., Hawks, R., Zinberg, N.E. A double-blind trial of delta-9-THC in primary anorexia nervosa. *J Clin Psychopharmacology,* 1983; 3: 165-171
52. Hall, W., Solowij, N. Adverse effects of cannabis. *Lancet.* 1998; 352: 1611-1616

53. Haney, M., Ward, A.S., Comer, S.D., Foltin, R.W., Fischman, M.W. Abstinence symptoms following smoked marijuana in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999; 141: 395-404
54. Hanstee, R.W., Miller, R.D., Lonero, L., Reid, L.D., Jones, B. "Effects of cannabis and alcohol on automobile driving and psychomotor tracking." *Annals of the New York Academy of Science*, 1976; 282: 240-256
55. Harder, S., Rietbrock, S. Concentration –effect relationship of delta-9-tetrahydrocannabinol and prediction of psychotropic effects after smoking marijuana. *International Journal of Clin Pharmacol Ther*. 1997; 35: 155-159
56. Harvey, D.J. "Absorption, distribution and biotransformation of the cannabinoids" in *Marihuana and Medicine*. Eds GG Nahas, KM Sutin, D Harvey, S Agurell, 1999; 91-103
57. Heishman S.J., Huestis M.A., Henningfield J.E., Cone E.J. Acute and residual effects of marijuana: profiles of plasma THC levels, physiological, subjective, and performance measures. *Pharmacol Biochem Behav*. 1990; Nov; 37(3): 561-565
58. Heishman, S.J., Stitzer, M.L., Yingling, J.E. Effects of tetrahydrocannabinol content on marijuana smoking behavior, subjective reports, and performance. *Pharmacol. Biochem. Behav*. 1989; 34: 173-179
59. Hollister, L.E. Health aspects of cannabis. *Pharmacol Rev*. 1986; 38: 1-20
60. Hollister, L.E. Health aspects of cannabis: revisited. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 1998; 1: 71-80
61. Huestis, M. "Pharmacokinetics of THC in inhaled and oral preparations" in *Marihuana and Medicine*. Eds GG Nahas, KM Sutin, D Harvey, S Agurell, Humana Press, 1999; p 105-116
62. Huestis, M.A., Henningfield, J.E., Cone, E.J. Blood cannabinoids I. Absorption of THC and formation of 11-OH-THC and THCCOOH during and after smoking marijuana. *Journal of Analytical Toxicology*, 1992; 16: 276-282
63. Huestis, M.A., Mitchell, J.M., Cone, E.J. Urinary excretion profiles of 11-nor-9-carboxy-delta 9-tetrahydrocannabinol in humans after single smoked doses of marijuana. *Journal of Analytical Toxicology*. 1996; 20: 441-452
64. Huestis, M.A., Sampson, A.H., Holicky, B.J., Henningfield, J.E., Cone, E.J. Characterization of the absorption phase of marijuana smoking. *Clin Pharmacol Ther*. 1992; 52: 31-41
65. Hyman, G. Marijuana smoking, a possible carcinogen or co-carcinogen. In *Marihuana and Medicine*. Eds. GG Nahas, KM Sutin, D Harvey, S Agurell, Humana Press, Totowa, N.J., 1999; p 289-290
66. Iversen, L.L. *The science of marijuana*. Oxford University Press, Oxford New York, 2000; p 46-157
67. Jarvinen, T., Pate, D.W., Laine, K. Cannabinoids in the treatment of glaucoma. *Pharmacol Ther* 2002; 95: 203-220
68. Johansson, E., Agurell, S., Hollister, L.E., Halldin, M.M. Prolonged apparent half-life of delta 1-tetrahydrocannabinol in plasma of chronic marijuana users. *J Pharm Pharmacol*. 1988; 40: 374-375
69. Johns, A. Psychiatric effects of cannabis. *Br J Psychiatry*. 2001; 178: 116-122

70. Jones, R.T. Cardiovascular system effects of marijuana. *J Clin Pharmacol* 2002; 2 (11 Suppl): 58S-63S
71. Jones, R.T., Benowitz, N., Bachman, J. Clinical studies of cannabis tolerance and dependence. *Ann N Y Acad Sci.* 1976; 282: 221-239
72. Kelly, T.H., Foltin, R.W., Fischman, M.W. Effects of smoked marijuana on heart rate, drug ratings and task performance by humans. *Behav Pharmacol.*1993; 4: 167-178
73. Klein, T. Cannabinoids and the immune system. *Pain Res Management*, 2001; 6: 95-101
74. Leirer, V.O., Yesavage, J.A., Morrow, D.G. Marijuana carry-over effects on aircraft pilot performance. *Aviat Space Environ Med.* 1991; 62: 221-227
75. Lindstrom, P., Lindblom, U., Boreus, L. Lack of effect of cannabidiol in sustained neuropathia. , presented at Marihuana International Conference, Melbourne, 1987, cited from British Medical Association. *Therapeutic uses of cannabis.* Harwood Academic Publishers, Amsterdam, 1997; p 43
76. Marinol® U.S monograph Unimed Pharmaceuticals Inc.
<http://www.marinol.com/pdf/Marinol.pdf>
77. Martin, B.R., Cone, E.J. Chemistry and pharmacology of cannabis. In *The health effects of cannabis*”, eds H Kalant, W Corrigan, W. Hall. R Smart, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, 1999; p 21-68
78. Mattes, R.D., Engelman, K., Shaw, L.M., Elsohly, M.A. Cannabinoids and appetite stimulation. *Pharmacol Biochem Behav.* 1994; 49: 187-195
79. Mattes, R.D., Shaw, L.M., Edling-Owens, J., Engelman, K., Elsohly, M.A. Bypassing the first-pass effect for the therapeutic use of cannabinoids. *Pharmacol Biochem Behav* 1993; 44: 745-747
80. McBay, A.J. Cannabinoid testing: Forensic and analytical aspects. *Lab management*, 1985; 23: 36-41
81. Mechoulam, R. Chemistry of cannabis. *Handbook Exp Pharmacol*, 1981; 55
82. Merritt, J.C., Cook, C.E., Davis, K.H. Orthostatic hypotension after delta 9-tetrahydrocannabinol marihuana inhalation. *Ophthalmic Res.* 1982; 14: 124-128
83. Miller, L.L. “Acute effects on human memory”, in *Marihuana and Medicine.* Eds GG Nahas, KM Sutin, D Harvey, S Agurell, Ch 15. pp 227-231
84. Mittleman, M.A., Lewis, R.A., Maclure, M., Sherwood, J.B., Muller, J.E. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation.* 2001; 103: 2805-2809
85. Moskowitz, H. Marihuana and driving. *Accid Anal Prev.* 1985; 17: 323-345
86. Muller-Vahl, K.R., Koblenz, A., Jobges, M., Kolbe, H., Emrich, H.M., Schneider, U. Influence of treatment of Tourette’s syndrome with delta-9-THC on neuropsychological performance. *Pharmacopsychiatry.* 2001; 34: 19-24
87. Muller-Vahl, K.R., Schneider, U., Koblenz, A., Jobges, M., Kolbe, H., Daldrup, T., Emrich, H.M. Treatment of Tourette's syndrome with Delta 9-THC: a randomized crossover trial. *Pharmacopsychiatry.* 2002; 35: 57-61
88. National Academy of Sciences, Institute of Medicine (IOM) *Marihuana and medicine: Assessing the science base.* National Academy Press, Washington, D.C., 1999 2.5 - 4.32

89. Nelson, K., Walsh, D., Deeter, P., Sheehan, F. A phase II study of delta-9-tetrahydrocannabinol for appetite stimulation in cancer-associated anorexia. *J Palliative Care*. 1994; 10: 14-18
90. Novotny, M., Lee, M.L., Bartle, K.D., A possible chemical basis for the higher mutagenicity of marijuana smoke as compared to tobacco smoke. *Experientia* 1976; Mar 15;32
91. Noyes Jr, R., Brunk, S.F., Avery, D.A., Canter, A.C. The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clin Pharmacol Ther*. 1975; 18: 84-89
92. Noyes Jr, R., Brunk, S.F., Baram, D.A., Canter, A. Analgesic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol. *J Clin Pharmacol*. 1975; 15: 139-143
93. Ohlsson, A., Lindgren, J.E., Wahlen, A., Agurell, S., Hollister, L.E., Gillespie, H.K. Plasma delta-9 tetrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking. *Clin Pharmacol Ther*. 1980; 28: 409-416
94. O'Kane, C.J., Tutt, D.C., Bauer, L.A. Cannabis and driving: a new perspective. *Emerg Med (Fremantle)* 2002; 14: 296-303
95. Plasse, T.F., Gorter, R.W., Krasnow, S.H., Lane, M., Shepard, K.V., Wadleigh, R.G. Recent clinical experience with dronabinol. *Pharmacol Biochem Behav*. 1991; 40: 695-700
96. Perez-Reyes, M. Marijuana smoking: factors that influence the bioavailability of tetrahydrocannabinol. *NIDA Res Monogr*. 1990; 99: 42-62
97. Perez-Reyes, M., Wall, M.E. Presence of delta-9-tetrahydrocannabinol in human milk. *N Engl J Med* 1982; 307: 819-820
98. Perez-Reyes, M., Timmons, M.C., Lipton, M.A., Davis, K.H., Wall, M.E. Intravenous injection in man of 9 -tetrahydrocannabinol and 11-OH- 9 -tetrahydrocannabinol. *Science*. 1972; 177: 633-635
99. Pertwee, R.G. Tolerance to and dependence on psychotropic cannabinoids. In *The biological bases of drug tolerance and dependence*. Ed JA Pratt, Academic Press., London, 1991
100. Peterson, RC. Importance of inhalation patterns in determining the effects of marijuana use. *Lancet*, 1979 (I)
101. Pope Jr, H.G., Gruber, A.J., Yurgelun-Todd, D. The residual neuropsychological effects of cannabis: the current status of research. *Drug Alcohol Depend*. 1995; 8: 25-34
102. Purnell, J.Q., Zambon, A., Knopp, R.H., Pizzuti, D.J., Achari, R., Leonard, J.M., Locke, C., Brunzell, J.D. Effect of ritonavir on lipids and post-heparin lipase activities in normal subjects. *AIDS* 2000; 14: 51-57
103. Raft, D., Gregg, J., Ghia, J., Harris, L. Effects of intravenous tetrahydrocannabinol on experimental and surgical pain. Psychological correlates of the analgesic response. *Clin Pharmacol Ther*. 1977; 21: 26-33
104. Regelson, W., Butler, J.R., Schulz, J., et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol as an effective antidepressant and appetite-stimulating agent in advanced cancer patients. In: Braude MC, Szara S, eds. *The Pharmacology of Marijuana: A Monograph of the National Institute on Drug Abuse*. New York: Raven Press; 1976; p 763-776

105. Richardson, G.A., Ryan, C., Willford, J., Day, N.L., Goldschmidt, L. Prenatal alcohol and marijuana exposure: effects on neuropsychological outcomes at 10 years. *Neurotoxicol Teratol* 2002; 24: 309-320
106. Robson, P. Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids. *Br J Psychiatry*. 2001; 178: 107-115
107. Roth, M.D., Arora, A., Barsky, S.H., Kleerup, E.C., Simmons, M., Tashkin, D.P. Airway inflammation in young marijuana and tobacco smokers. *Am.J.Respir.Crit Care Med*, 1998; 157(3 Pt 1): 928-937
108. Sallan, S.E., Cronin, C., Zelen, M., Zinberg, N.E. Antiemetics in patients receiving chemotherapy for cancer: a randomized comparison of delta-9-tetrahydrocannabinol and prochlorperazine. *New England Journal Medicine*. 1980; 302: 135-138
109. Sandyk, R., Awerbuch, G. Marijuana and Tourette's syndrome. *J Clin Psychopharmacol*. 1988; 8: 444-445
110. Scragg, R.K., Mitchell, E.A., Ford, R.P., Thompson, J.M., Taylor, B.J., Stewart, A.W. Maternal cannabis use in the sudden death syndrome. *Acta Paediatr* 2001; 90: 57-60
111. Selden, B.S., Clark, R.F., Curry, S.C. Marijuana. *Emerg Med Clin North Am*. 1990; 8: 527-539
112. Shiono, P.H., Klebanoff, M.A., Nugent, R.P., Cotch, M.F., Wilkins, D.G., Rollins, D.E., Carey, J.C., Behrman, R.E. The impact of cocaine and marijuana use on low birth weight and preterm birth: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 172(1 Pt 1): 19-27
113. Sidney, S. Cardiovascular consequences of marijuana use. *J Clin Pharmacol* 2002; Nov; 42 (11 Suppl): 64S-70S
114. Sidney, S., Quesenberry Jr, C.P., Friedman, G.D., Tekawa, I.S. Marijuana use and cancer incidence (California, United States). *Cancer Causes Control*. 1997; 8: 722-728
115. Sieradzan, K.A., Fox, S.H., Hill, M., Dick, J.P., Crossman, A.R., Brotchie, J.M. Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: a pilot study. *Neurology*. 2001; 57: 2108-11
116. Smiley, A. Marijuana: On-road and driving-simulator studies, in "Health effects of cannabis", H Kalant, W Corrigall, W hall, R Smart (eds), Centre for Addiction and mental Health, Toronto, 1999; p173-179
117. Smith, N.T. A review of the published literature into cannabis withdrawal symptoms in human users. *Addiction*. 2002; 97: 621-632
118. Solowij, N. Long-term effects of cannabis on the central nervous system. In "the Health effects of cannabis", 1999; p 195-265
119. Solowij, N., Stephens, R., Roffman, R.A., Babor, T. Does marijuana use cause long-term cognitive deficits? *JAMA*. 2002; 287: 2653-2654
120. Staquet, M., Gantt, C., Machin, D. Effect of a nitrogen analog of tetrahydrocannabinol on cancer pain. *Clin Pharmacol Ther*. 1978; 23: 397-401
121. Stephens, R.S., Roffman, R.A., Simpson, E.E. Adult marijuana users seeking treatment. *J Consult Clin Psychol*. 1993; 61: 1100-1104
122. Tashkin, D.P. Marihuana and the lung. In *Marihuana and Medicine*. Eds. GG Nahas, KM Sutin, D Harvey, S Agurell, Humana Press, Totowa, N.J., 1999; p 279-287

123. Tashkin, D.R., Baldwin, G.C., Sarafian, T., Dubinett, S., Roth, M.D. Respiratory and immunologic consequences of marijuana smoking. *J Clin Pharmacol* 2002; 42 (11 Suppl): 71S-81S
124. Tashkin, D.P., Coulson, A.H., Clark, V.A., Simmons, M., Bourque, L.B., Duann, S., Spivey, G.H., Gong H. 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*, 1987; 135: 209-216
125. Tashkin, D.P., Shapiro, B.N.J., Frank, I.M. Acute effects of marihuana on airway dynamics in spontaneous and experimentally produced bronchial asthma. In *The pharmacology of marihuana*. eds. MC Braude, S Szara, Raven Press, New York, 1976
126. Tashkin, D.P., Shapiro, B.J., Lee, E.Y., Harper, C.E. Subacute effects of heavy marihuana smoking on pulmonary function in healthy men. *New Eng J Med*, 1976; 294: 125-129
127. Taylor, D.R., Fergusson, D.M., Milne, B.J., Horwood, L.J., Moffitt, T.E., Sears, M.R., Poulton, R. A longitudinal study of the effects of tobacco and cannabis exposure on lung function in young adults. *Addiction* 2002; 97: 1055-1061
128. Thomas, B.F., Parker, V.L., Caddell, L.W., Jones, L.V., Sabharwal, S.K., McDaniel, A.I., Keimowitz, A.R., Scheffler, N.M., Hart, E.D., Mitchell, J.M., Davis, K.H. Composition of a standard marihuana cigarette. Chapter 6 In *Marihuana and medicine*, eds, Nahas, G.G., Sutin, K.M., Harvey, D., Agurell, S. 1999
129. Trembly, B., Sherman, M. Double-blind clinical study of cannabidiol as a secondary anticonvulsant. Presented at Conference on cannabis and cannabinoids, Kolympari, 1990, cited in British Medical Association. *Therapeutic uses of cannabis*. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, 1997; p51
130. Trouve, R., Nahas, G. Cardiovascular effects of marihuana and cannabinoids. In *Marihuana and Medicine, Assessing the science base*. Eds. GG Nahas, KM Sutin, D Harvey, S Agurell, Humana Press, Totowa, N.J., 1999; p 291-304
131. Truitt Jr, E.B. Biological disposition of tetrahydrocannabinols. *Pharmacol.Rev.* 1971; 23: 273-278
132. Vachon, L., Mikus, P., Morrissey, W., Fitzgerald, M., Gaenser, E. Bronchial effects of marihuana smoke in asthma. In *The pharmacology of marihuana*. eds. MC Braude, S Szara, Raven Press, New York, 1976
133. Valjent, E., Mitchell, J.M., Besson, M.J., Caboche, J., Maldonado, R. Behavioural and biochemical evidence for interactions between Delta 9-tetrahydrocannabinol and nicotine. *Br J Pharmacol.* 2002; 135: 564-578
134. van Os, J., Bak, M., Hanssen, M., Bijl, R.V., de Graaf, R., Verdoux, H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 319-327
135. Volicer, L., Stelly, M., Morris, J., McLaughlin, J., Volicer, B.J. Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1997; 12: 913-919
136. Wadleigh, R., Spaulding, G.M., Lumbersky, B. *et al.* Dronabinol enhancement of appetite in cancer patients. *Proc Am Soc Oncol.* 1990; 9: 331

137. Wahlqvist, M., Nilsson, I.M., Sandberg, F., Agurell, S. Binding of delta-1-tetrahydrocannabinol to human plasma proteins. *Biochem Pharmacol.* 1970; Sep;19(9): 2579-84
138. Wall, M.E., Perez-Reyes, M. The metabolism of delta 9-tetrahydrocannabinol and related cannabinoids in man. *J Clin Pharmacol.* 1981; 21(8-9 Suppl): 178S-189S
139. Wall, M.E., Sadler, B.M., Brine, D., Taylor, H., Perez-Reyes, M. Metabolism, disposition, and kinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol in men and women. *Clin Pharmacol Ther.* 1983; 34: 352-63
140. Widman, M., Agurell, S., Ehrnebo, M., Jones, G. Binding of (+)- and (minus)-delta-1-tetrahydrocannabinols and (minus)-7-hydroxy-delta-1-tetrahydrocannabinol to blood cells and plasma proteins in man. *Journal Pharm Pharmacol.* 1974; 26: 914-916
141. Widman, M., Nilsson, I.M., Agurell, S., Borg, H., Granstrand, B. Plasma protein binding of 7-hydroxy- 1-tetrahydrocannabinol: an active 1-tetrahydrocannabinol metabolite. *J Pharm Pharmacol.* 1973; Jun;25(6):453-457
142. Working Party on the Use of Cannabis for Medical Purposes, Health Department of New South Wales, Australia, 2000; Vol II, p 41.
<http://www.druginfo.nsw.gov.au/druginfo/reports/canrep2.pdf>
143. World Health Organization. Cannabis: a health perspective and research agenda, 1997;
http://www.who.int/substance_abuse/docs/cannabis.pdf
144. Wu, T.-C., Tashkin, D.P., Djahed, B., Rose, J.E. Pulmonary hazards of smoking marihuana as compared to tobacco. *New England Journal of Medicine*, 1988; 318
145. Zammit, S., Allebeck, P., Andreasson, S., Lundberg, I., Lewis, G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ* 2002; 325: 1199-1201
146. Zhang, Z.F., Morgenstern, H., Spitz, M.R., Tashkin, D.P., Yu, G.P., Marshall, J.R., Hsu, T.C., Schantz, S.P. Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 1071-1078
147. Zuckerman, B., Frank, D.A., Hingson, R., Amaro, H., Levenson, S.M., Kayne, H., Parker, S., Vinci, R., Aboagye, K., Fried, L.E. Effects of maternal marijuana and cocaine use on fetal growth. *N Engl J Med.* 1989; 320: 762-768