



## Information destinée aux professionnels de la santé

### **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.

Dernière révision: le 18 juillet 2003

## TABLE DES MATIÈRES

	Page
<b>1.0 Chimie</b> .....	1
1.1 Produit de départ .....	1
1.2 Composition .....	1
1.2.1 Cannabinoïdes .....	1
1.2.2 Analyse quantitative des cannabinoïdes .....	2
1.2.2.1 Sources légales .....	2
1.2.2.2 La marijuana de la rue à usage récréatif .....	2
1.2.3 Autres ingrédients .....	3
1.3 Stabilité et entreposage .....	4
1.4 Caractéristiques de la marijuana fumée .....	5
<b>2.0 Pharmacologie clinique</b> .....	6
2.1 Pharmacodynamique .....	6
2.2 Pharmacocinétique .....	11
2.2.1 Absorption .....	11
2.2.1.1 Cannabis fumé .....	11
2.2.1.2 THC par voie orale .....	16
2.2.1.3 THC par voie rectale .....	16
2.2.2 Distribution .....	17
2.2.3 Métabolisme .....	18
2.2.4 Excrétion .....	20
2.3 Relations entre la pharmacocinétique et la pharmacodynamie .....	21
<b>3.0 Posologie</b> .....	23
3.1 Marijuana fumée .....	23
3.2 Voie orale .....	25
<b>4.0 Indications supposées et usage clinique</b> .....	25
4.1 Nausée et vomissement .....	26
4.2 Syndrome cachectique et perte d'appétit chez les patients souffrant du SIDA et du cancer .....	29
4.2.1 Pour stimuler l'appétit et engendrer un gain de poids chez les patients souffrant du SIDA .....	29
4.2.2 Pour stimuler l'appétit et pour engendrer un gain de poids chez les patients cancéreux .....	31
4.2.3 Anorexie mentale .....	31
4.3 Sclérose en plaques, traumatisme médullaire ou maladie de la moelle épinière .....	32
4.3.1 Scléroses en plaques .....	32
4.3.2 Traumatisme médullaire .....	33
4.4 Epilepsie .....	34
4.5 Douleur .....	35
4.5.1 Douleur du cancer .....	36
4.5.2 Autres catégories de douleurs .....	37

4.6	Autres maladies et symptômes .....	37
4.6.1	Troubles du mouvement .....	38
4.6.1.1	Dystonie .....	38
4.6.1.2	Maladie de Huntington .....	38
4.6.1.3	Maladie de Parkinson .....	38
4.6.1.4	Syndrome de Tourette .....	39
4.6.2	Glaucome .....	39
4.6.3	Asthme .....	40
4.6.4	Hypertension .....	41
4.6.5	Troubles de l'humeur .....	41
4.6.6	Maladie d'Alzheimer .....	42
<b>5.0</b>	<b>Contre-indications</b> .....	42
<b>6.0</b>	<b>Mises en garde</b> .....	42
<b>7.0</b>	<b>Précautions</b> .....	43
7.1	Généralités .....	43
7.2	Dépendance et sevrage .....	44
7.3	Populations spéciales .....	44
7.4	Interactions médicamenteuses .....	44
7.5	Dépistage de drogues .....	44
<b>8.0</b>	<b>Effets indésirables</b> .....	44
8.1	Cancérogénicité, mutagénicité et voies respiratoires .....	45
8.2	Système immunitaire .....	47
8.3	Système reproducteur et système endocrinien .....	48
8.4	Effets cardiovasculaires .....	49
8.5	Système nerveux central .....	51
8.5.1	Cognition .....	51
8.5.2	Performance psychomotrice .....	52
8.5.3	Effets comportementaux .....	53
8.5.3.1	Troubles psychiatriques .....	53
8.5.3.2	Schizophrénie .....	53
8.5.3.3	Syndrome amotivationnel .....	54
8.5.3.4	Dépendance, tolérance et "accoutumance" .....	54
<b>9.0</b>	<b>Surdose et toxicité</b> .....	56

## 1.0 Chimie

### 1.1 Produit de départ

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 ( $\Delta^9$ -THC, appelé 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.

### 1.2 Composition

#### 1.2.1 Cannabinoïdes

Bien que les feuilles et les sommités fleuries des plants de *Cannabis* produisent plus de 60 cannabinoïdes, les principales composantes actives sont le  $\Delta^9$ -THC, le cannabinoïde (CBN) et le cannabidiol (CBD)<sup>1</sup>. Certains rapports mentionnent la présence du delta-8-tétrahydrocannabinol ( $\Delta^8$ -THC) ayant une efficacité équivalente au  $\Delta^9$ -THC, mais celui-ci peut cependant se former par isomérisation<sup>2</sup> pendant l'isolation. Le THC est le principal ingrédient psychoactif du cannabis et les autres composantes comme le CBN, le CBD et le  $\Delta^8$ -THC sont présentes en plus petites quantités. On ne croit pas que les composantes apportent une contribution significative à l'effet total de la marihuana sur le comportement ou la perception, mais le CBD peut avoir d'autres effets pharmacologiques<sup>3</sup>. Les énantiomères positionnels (+) synthétiques ne sont pas actifs. Le THC est modérément soluble dans l'eau, mais présente une forte liposolubilité<sup>4</sup>. Une forme orale de THC [énantiomère (-)] synthétique, le dronabinol (2,5, 5 ou 10 mg, dissout dans de l'huile de sésame) en capsules est vendu au États-Unis et au Canada sous le nom de Marinol<sup>5</sup>. Les rapports structure-activité, comprenant les effets d'altération dans la molécule de cannabinoïde, ont été étudiés intensivement et ont mené à une drogue synthétique, le nabilone<sup>6</sup> vendu sous le nom de Cesamet<sup>7</sup>. Dans le produit, le nabilone est un mélange racémique<sup>8</sup>.

---

<sup>1</sup>British Medical Association. Therapeutic uses of cannabis. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, 1997. p 7

<sup>2</sup>R Mechoulam, WA Devane, R Glaser. "Cannabinoid geometry and biological activity." In Marijuana and Medicine. Eds. GG Nahas, KM Sutin, D Harvey, S Agurell, Humana Press, Totowa, N.J., 1999, part 1, chapter 1, pp 65-90.

<sup>3</sup>National Academy of Sciences, Institute of Medicine (IOM) Marijuana and medicine: Assessing the science base. National Academy Press, Washington, D.C., 1999 p2.6.

<sup>4</sup>ER Garrett, CA Hunt. Physicochemical properties, solubility and protein binding of delta-9- THC. J Pharm Sci, 1974; 63: 1056-1064.

<sup>5</sup>Compendium of Pharmaceuticals and Specialties (CPS), Canadian Pharmacists Association, Ottawa, 2003.

<sup>6</sup>L Lemberger. Nabilone, a synthetic cannabinoid of medical utility. Chapter 46 In Marijuana and medicine, eds, GG Nahas, KM Sutin, D Harvey, S Agurell.,1999, pp561-566

<sup>7</sup>Compendium of Pharmaceuticals and Specialties (CPS), Canadian Pharmacists Association, Ottawa, 2003.

<sup>8</sup>Souter RW. Anal Profiles Drug Subs, 181, 10: 499-512.

Le cannabis contient également des quantités variables d'acide carboxylique analogue au  $\Delta^9$ -THC (acide tétrahydrocannabinolique, THCA). Cette substance se dégrade facilement par la chaleur et la fumée pour donner le THC<sup>9,10</sup>. Le total du THC et de ses acides est presque toujours considéré dans l'expression de la teneur selon Agurell *et al*<sup>11</sup>.

#### 1.2.2. Analyse quantitative des cannabinoïdes

Cette section décrit les quantités de cannabinoïdes principaux trouvés dans le matériel végétal et est divisée selon les sources légales ou les sources « de la rue » ou clandestines.

##### 1.2.2.1 Sources légales

La marihuana légale la mieux décrite provient des États-Unis. Le NIH, par un contrat du National Institute of Drug Abuse sous-traite avec Research Triangle Institute pour servir d'installation centrale pour la fabrication et la distribution de cigarettes de marihuana normalisées et de préparations de cannabinoïdes à des fins de recherche<sup>12</sup>. Les plants, cultivés par l'université du Mississippi sont réunis en lots de 100 kg, séchés et débarrassés partiellement des grandes tiges avant d'être expédiés pour le traitement. À ce moment, il y a une analyse du THC, du CBN et du CBD pour un mélange sélectif des lots afin de contrôler la teneur finale en THC des cigarettes. Le matériel végétal mélangé et traité sert à fabriquer des cigarettes d'environ 8,5 mm de diamètre et de 85 mm de longueur. Il y a un contrôle soigneux de la qualité pendant la fabrication afin de produire un produit uniforme, y compris la taille des particules, le poids, les dimensions, la teneur en humidité et la teneur en cannabinoïdes.

Santé Canada a conclu un contrat avec Prairie Plant Systems pour produire de la marihuana pour des études cliniques approuvées. Des précisions relatives à la composition de ce matériel sont disponibles et peuvent être obtenues en communiquant avec Santé Canada.

##### 1.2.2.2 La marihuana «de la rue» à usage récréatif

Parce que la réglementation permet aux patients de cultiver leur propre cannabis et que celui-ci ne sera pas normalisé, il est utile de signaler la teneur en cannabinoïdes de la marihuana «de la rue» ou saisie. Agurell *et al*<sup>13</sup> ont noté que le THC est présent

---

<sup>9</sup> PB Baker, KR Bagon, TA Gough. Variation in the THC content in illicitly imported Cannabis products. Bull Narc, 1980; 32: 47-54.

<sup>10</sup> LL Iversen. The science of marijuana. Oxford University Press, Oxford New York, 2000, p. 37

<sup>11</sup> S Agurell, K Leander. Stability, transfer and absorption of cannabinoid constituents of cannabis (Hashish) during smoking. Acta Pharm Suecica, 1971;8: 391-402.

<sup>12</sup> Thomas BF, Parker VL, Caddell LW, Jones LV, Sabharwal SK, McDaniel AI, Keimowitz AR, Scheffler NM, Hart ED, Mitchell JM, Davis KH. Composition of a standard marijuana cigarette. Chapter 6 In Marijuana and medicine, eds, GG Nahas, KM Sutin, D Harvey, S Agurell.,1999, pp137-143

<sup>13</sup> S Agurell, M Halldin, JE Lindgren, A Ohlsson, M Widman, H Gillespie, L Hollister. Pharmacokinetics and metabolism of  $\Delta^1$ -tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man. Pharmacol Rev, 1986; 38:21-43.

à des concentrations variant à 0,3 à 3 % dans le matériel végétal, mais Ameri<sup>14</sup> a écrit en 1999 que la moyenne de teneur en THC de la marijuana confisquée était de 0,35 % en 1974 et a augmenté à 3,54 en 1990. Il existe des données plus récentes qui indiquent que les programmes de sélection des plants aux Pays-Bas et en Californie permettent de produire de nouvelles variétés qui ont des concentrations de THC de beaucoup supérieures<sup>15</sup>.

Dans les discussions avec le Comité sénatorial spécial sur les drogues illicites, les experts en stupéfiants de la GRC en Colombie Britannique ont souligné qu'il est difficile dans la situation actuelle de déterminer la teneur moyenne de THC/THCA du cannabis au pays ou dans une province donnée, en particulier due à la variabilité extrême du matériel saisi et aux méthodes d'analyse. Les agents qui saisissent du matériel suspect ne sont pas tenus de préserver des échantillons selon une procédure standard, de sorte que le matériel peut perdre une partie de sa teneur en THC<sup>16</sup>. Certaines préoccupations relatives à la stabilité sont présentées dans la section 1.3 ci-bas.

L'information sur les échantillons saisis de marijuana au Canada durant la période d'avril 2000 à avril 2002 environ<sup>17</sup>, indique une moyenne de THC d'environ 10 % (de l'ordre de 3 à 30 %), en excluant la marijuana de piètre qualité comme celle ayant une teneur en THC de 0 à 3 % (22 % de tous les échantillons). [Il est à noter que les échantillons n'ont pas été sélectionnés au hasard.] Il est clair que la variation des quantités de THC dans un joint, dont le poids est également variable, amène à une grande variation des doses disponibles, aspect considéré plus loin dans la section 3.0. (Selon l'Organisation mondiale de la santé<sup>18</sup> (OMS), un joint typique contient entre 0,5 et 1,0 gramme de matière végétale de cannabis, la moyenne étant de 750 mg.)

### 1.2.3 Autres ingrédients

Il y a dans les joints de marijuana d'autres composantes qui sont communes au tabac et la fumée de ces joints est chimiquement semblable à celle des cigarettes de tabac<sup>19, 20</sup>. 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 marijuana<sup>21</sup>. On indique que les différences des techniques utilisées par les fumeurs de marijuana 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

---

<sup>14</sup> A Ameri. The effects of cannabinoids on the brain. *Progress in neurobiology*, 1999; 58: 315-348

<sup>15</sup> LL Iversen. *The science of marijuana*. Oxford University Press, Oxford New York, 2000 p5

<sup>16</sup> Rapport du Comité sénatorial spécial sur les drogues illicites, 2002, Volume I, Partie II, p 7, Parlement canadien, Sénat, Ottawa.

<sup>17</sup> Communication personnelle, Programme de la stratégie antidrogue et des substances contrôlées, Santé Canada, septembre 2002

<sup>18</sup> Organisation mondiale de la santé, Cannabis: a health perspective and research agenda, 1997

[http://www.who.int/substance\\_abuse/docs/cannabis.pdf](http://www.who.int/substance_abuse/docs/cannabis.pdf)

<sup>19</sup> LL Iversen. *The science of marijuana*. Oxford University Press, Oxford New York, 2000 p 191.

<sup>20</sup> British Medical Association. *Therapeutic uses of cannabis*. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, 1997. p 14

<sup>21</sup> M Novotny, ML Lee KD Bartle. A possible chemical basis for the higher mutagenicity of marijuana smoke as compared to tobacco smoke. *Experientia* 1976, Mar 15;32: 280-282.

fumant le cannabis en comparaison au tabac<sup>22</sup>. Cette rétention supérieure du goudron et du monoxyde de carbone de la fumée du cannabis peut compenser le fait qu'un fumeur de marijuana 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)<sup>23,24</sup>.

Historiquement, la marijuana comme médicament a été préparée sous forme d'une teinture alcoolique et de plusieurs des premières observations cliniques sont fondées sur de telles préparations<sup>25</sup>. Les produits alimentaires et les boissons à base de la plante pour ingestion orale sont décrits par Iversen<sup>26</sup>. Ils sont habituellement mangés chauffés, ce qui convertit le THCA en THC. Iversen indique qu'une méthode courante de préparation consiste à mélanger le matériel végétal dans de l'huile de cuisson, du beurre ou de la margarine et, après réchauffement, à extraire les débris végétaux et à utiliser l'extrait huileux pour cuisiner des gâteaux ou des biscuits («brownies»). Il n'existe aucune information sur les teneurs en THC de ces préparations. Toutefois, cette méthode permet d'éviter les dangers de la fumée pour les poumons.

Le THC synthétique, le dronabinol (Marinol®), est mis en marché dissout dans de l'huile de sésame, avec des antioxydants contenus dans des capsules gélatineuses molles de teneurs en THC de 5 et 10 mg<sup>27</sup>.

### 1.3 Stabilité et entreposage

La majeure partie de l'information sur la stabilité de la marijuana remonte aux années 1970 et 1980 et 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<sup>28</sup>. La chaleur, la lumière, l'humidité, l'acidité et l'oxydation affectent la stabilité du cannabis<sup>29,30</sup>. Une des préoccupations analytiques est la dégradation de l'échantillon à la température ambiante, le THC se dégradant en CBN, probablement à cause des enzymes présents dans le matériel végétal. La température et l'humidité sont probablement critiques en retardant la perte de THC du matériel végétal qui

---

<sup>22</sup> T-C Wu, DP Tashkin, B. Djahed, JE Rose. Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared to tobacco. *New Eng J Med*, 1988; 318: 347-351.

<sup>23</sup> RC Peterson. Importance of inhalation patterns in determining the effects of marijuana use. *Lancet*, 1979 (I): 727-728.

<sup>24</sup> DP Tashkin, AH Coulson, VA Clark, M Simmons, LB Bourque, S Duann, GH Spivey, H Gong. 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.

<sup>25</sup> A Mack, J Joy "Marijuana as medicine: the science beyond the controversy." National Academy Press, Washington D.C. 2001, p 13-19

<sup>26</sup> LL Iversen. *The science of marijuana*. Oxford University Press, Oxford New York, 2000, p 17.

<sup>27</sup> *Compendium of Pharmaceuticals and Specialties (CPS)*, Canadian Pharmacists Association, Ottawa, 2003.

<sup>28</sup> PB Baker, BJ Taylor, TA Gough. The tetrahydrocannabinol and tetrahydrocannabinolic acid content of cannabis products. *J Pharm Pharmacol*, 1981; 33: 369-372.

<sup>29</sup> ER Garrett, CA Hunt. Physicochemical properties, solubility and protein binding of delta-9- THC. *J Pharm Sci*, 1974; 63: 1056-1064.

<sup>30</sup> R Mechoulam. *Chemistry of cannabis*. *Handbook Exp Pharmacol*, 1981; 55: 119-134.

vient d'être récolté<sup>31</sup>. Des échantillons anciens de cannabis ont montré de faibles concentrations de THC, la majeure partie de leur teneur en cannabinoïdes étant le CBN, moins actif, le principal produit résultant de la dégradation chimique du THC<sup>32</sup>. Une étude indique que le cannabis en solution est instable à la lumière, mais que le matériel végétal est plus vulnérable à l'oxydation conduisant à une diminution du THC et à une augmentation du CBN<sup>33</sup>, bien que ce dernier ne semble pas être le seul produit<sup>34</sup>. L'information disponible indique que le THC du matériel végétal qui vient d'être récolté et entreposé dans le noir dans des contenants hermétiques secs mis au réfrigérateur serait stable pendant plusieurs mois. NIDA<sup>35</sup> 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 seulement une perte d'un tiers de la teneur en THC (2,87 à 1,8 %) sur cinq ans, avec une certaine augmentation du CBN.

#### 1.4 Caractéristiques de la marihuana fumée

La marihuana est probablement fumée le plus souvent dans des joints roulés à la main dans lesquels la résine ou la feuille de marihuana est mélangée à du tabac. La marihuana est également fumée pure dans un joint, une pipe ou d'autres dispositifs<sup>36</sup>.

Un sommaire utile des similarités et des différences entre fumer du tabac et de la marihuana est présenté dans l'extrait suivant de la présentation du Royal College of Physicians du Royaume-Uni au comité spécial de la Chambre des Lords<sup>37</sup>:

- « Comparativement à fumer du tabac, les différences dans la façon de fumer et les conséquences ou la pertinence pour la santé suivantes s'appliquent à la marihuana:
- Le nombre de joints fumés par jour est habituellement beaucoup moindre que le nombre de cigarettes fumées par un fumeur qui ne fume que du tabac. La quantité total de fumée inhalée est par conséquent moindre avec la marihuana.
  - L'absence de filtre dans dispositifs pour fumer signifie qu'une proportion supérieure de goudron (dont les composantes sont très semblables au goudron du tabac, sauf que la fumée de marihuana ne contient pas de nicotine) est inhalée.

---

<sup>31</sup> K Narayanaswami, HC Golani, HL Bami, RD Dau. Stability of Cannabis sativa L. samples and their extracts, on prolonged storage in Delhi. Bull Narc, 1978; 30: 57-69.

<sup>32</sup> DJ Harvey, Stability of cannabinoids in the dried samples of cannabis from around 1896-1905. J. Ethnopharmacol, 1990; 28: 117-118.

<sup>33</sup> JW Fairbairn, JA Liebmann, JA Rowan. The stability of cannabis and its preparations on storage. J Pharm Pharmacol, 1976; 28: 1-7.

<sup>34</sup> GS Lewis, CE Turner. Constituents of Cannabis sativa L. XIII: Stability of dosage form prepared by impregnating synthetic delta-9-trans-tetrahydrocannabinol on placebo Cannabis plant material. J Pharm Sci, 1978; 67:876-878.

<sup>35</sup> Thomas BF, Parker VL, Caddell LW, Jones LV, Sabharwal SK, McDaniel AI, Keimowitz AR, Scheffler NM, Hart ED, Mitchell JM, Davis KH. Composition of a standard marihuana cigarette. Chapter 6 In Marihuana and medicine, eds, GG Nahas, KM Sutin, D Harvey, S Agurell., 1999, pp137-143

<sup>36</sup> CH Ashton. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. Br J Psychiatry, 2001; 178:101-106.

<sup>37</sup> House of Lords, Select Committee on Home Affairs, Memorandum 59, March 2001 U.K. John Brittain for Royal College of Physicians website UK parliament.



- La fumée des joints ou d'autres sources tend à être inhalée plus profondément et retenue plus longtemps dans les poumons que la fumée du tabac, de sorte que le dépôt des produits de combustion dans les poumons est proportionnellement supérieur.
- Certains fumeurs de marijuana tentent d'accroître l'absorption de drogue en effectuant une manœuvre de "valsalva" après une inhalation profonde, ce qui peut conduire à un barotraumatisme local dans les poumons<sup>38</sup>.

En conséquence, le danger éventuellement inférieur pour la santé (par rapport à la fumée du tabac) engendré par une fréquence inférieure de consommation de marijuana en la fumant est compensé dans une grande mesure par les différences dans la pratique d'inhalation et par l'absence de filtre. La fumée de marijuana est également plus chaude que celle du tabac, ce qui la rend également plus dommageable. »

## 2.0 Pharmacologie clinique

### 2.1 Pharmacodynamique

Cette section décrit principalement les effets aigus de la marijuana, alors que la section 4 portera sur les avantages thérapeutiques possibles et la section 8 sur les risques d'effets nocifs relatifs à l'usage chronique.

La documentation sur les effets pharmacologiques de la marijuana est diverse et de nombreuses études antérieures indiquant qu'il s'agit d'une drogue très dangereuse ont été réfutées ou se sont avérées fallacieuses<sup>39</sup>. Le rapport de l'IOM a tenté de placer cette question dans un contexte équilibré<sup>40</sup>: « La marijuana n'est pas une substance entièrement bénigne. Toutefois, sauf pour les dangers associés à la fumée, les effets nocifs de la marijuana sont de l'ordre de ceux qui sont tolérés pour d'autres médicaments. »

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 avoir de psychoactivité et son principal effet semble être une interférence avec le métabolisme de la drogue dans le foie, y compris le métabolisme du THC, par inhibition des enzymes cytochrome P<sub>450</sub>. Toutefois, chez le rat, le CBD a un effet anticonvulsant, entre la phénytoïne et l'éthosuximide<sup>41</sup>. Le CBN, alors que faiblement actif dans le cerveau comparativement au THC, semble avoir une activité dans des cellules immunitaires isolées<sup>42</sup>.

---

<sup>38</sup> MK Johnson, RP Smith, D Morrison, G Laszlo, RJ White. Large lung bullae in marijuana smokers. *Thorax* 2000;55:340-2.

<sup>39</sup> LL Iversen. The science of marijuana. Oxford University Press, Oxford New York, 2000 p178.

<sup>40</sup> National Academy of Sciences, Institute of Medicine (IOM) Marijuana and medicine: Assessing the science base. National Academy Press, Washington, D.C., 1999 p3.49

<sup>41</sup> SA Turkanis, KA Smiley, HK Borys, DM Olsen, R Karler. An electrophysiological analysis of the anticonvulsant action of cannabidiol on limbic seizures in conscious rats. *Epilepsia* 1979 Aug;20(4):351-63.

<sup>42</sup> National Academy of Sciences, Institute of Medicine (IOM) Marijuana and medicine: Assessing the science base. National Academy Press, Washington, D.C., 1999 p 2.5

Le THC a des effets complexes sur le système nerveux central, dont l'activité sympathomimétique centrale. Des récepteurs de cannabinoïdes ont été découverts dans le tissu nerveux et la recherche sur leur rôle physiologique peut conduire à une meilleure compréhension du mécanisme d'activité du THC et des autres cannabinoïdes<sup>43</sup>. Deux types de récepteurs de cannabinoïdes, CB1 et CB2, ont été identifiés. Le CB1, le plus abondant, est présent dans le cerveau dans diverses régions incluant celles impliquées dans l'activité motrice et le contrôle postural (noyaux gris centraux, cervelet), la mémoire et la cognition (cortex cérébral et hippocampe) l'émotion (amygdala et hippocampe) et la perception sensorielle (thalamus)<sup>44</sup>. La substance endogène l'anandamide (arachidonoyl-éthanolamine) semble être l'agoniste pour le récepteur CB1 et se trouve avec celui-ci dans les membranes neuronales. Un deuxième agoniste endogène, le 2-arachidonoyl-glycerol (2-AG), a une puissance inférieure, mais est plus abondant<sup>45</sup>. Toutefois, la recherche plus récente indique que le 2-AG, mais non l'anandamide, serait le ligand naturel pour les récepteurs CB1 et CB2. Ces deux récepteurs sont principalement des récepteurs pour le 2-AG, la preuve indiquant que le 2-AG est une molécule physiologiquement essentielle<sup>46,47</sup>. Le deuxième récepteur de cannabinoïdes, CB2, est le plus abondant dans les macrophages de la rate et les cellules du système immunitaire<sup>48</sup>. Le CBN montre une grande affinité pour ce récepteur, qui peut être pertinente quant aux effets de la marijuana sur le système immunitaire<sup>49</sup>.

Bien qu'il ne soit pas lui-même impliqué dans la communication interneuronale, ce système, pour lequel le THC est un agoniste partiel, semble moduler l'excitabilité et la faculté de réponse des neurones par des interactions avec l'AMP cyclique dans le système de communication post-récepteur intracellulaire. Cela se produit dans plusieurs types de neurones, dont les voies cholinergique, noradrénergique, dopaminergique et sérotoninergique<sup>50</sup>. Le mécanisme d'action et la fonction physiologique de ce système de cannabinoïdes endogènes exigent plus de recherche.

Le tableau suivant, adapté du rapport de la BMA<sup>51</sup> 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.

---

<sup>43</sup> RG Pertwee. Cannabis and cannabinoids: pharmacology and rationale for clinical use. *Forsch. Komplementarmed*, 1999; 6 Suppl 3: 12-15.

<sup>44</sup> M Herkenham, AB Lynn, MR Johnson, LS Melvin, BR de Costa, KC Rice. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative *in vitro* autoradiographic study. *J Neurosci*. 1991; 11:563-583.

<sup>45</sup> RG Pertwee, RA Ross. Cannabinoid receptors and their ligands. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2002; 66:101-121

<sup>46</sup> T.Sugiura, K Waku. 2-Arachidonoylglycerol and the cannabinoid receptors. *Chem Phys Lipids*. 2000;108:89-106.

<sup>47</sup> Sugiura T, K Waku. Cannabinoid receptors and their endogenous ligands. *J Biochem (Tokyo)*. 2002 132: 7-12.

<sup>48</sup> CC Felder, M Glass. Cannabinoid receptors and their endogenous agonists. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*. 1998;38:179-200.

<sup>49</sup> S Munro, KL Thomas, M Abu-Shaar. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*. 1993; 365: 61-65.

<sup>50</sup> LL Iversen. *The science of marijuana*. Oxford University Press, Oxford New York, 2000 pp52-65

<sup>51</sup> British Medical Association. *Therapeutic uses of cannabis*. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, 1997. p 19

**Tableau 1. Certaines actions pharmacologiques du cannabis chez l'homme**

<b>Système corporel et effet</b>	<b>Détails des effets</b>
<b>SNC</b> 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 déprimeurs 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 forte 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.
<b>Système cardiovasculaire</b> 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.
<b>Système respiratoire</b> Ventilation	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.
<b>Yeux</b>	Diminution de la pression intra-oculaire.
<b>Système immunitaire</b>	Usage chronique: troubles de l'activité bactéricide des macrophages du poumon et de la rate.
<b>Système reproducteur</b> Hommes	Antiandrogène, diminution du compte de spermatozoïdes et de leur motilité (usage chronique, mais la tolérance peut se développer).

Système corporel et effet	Détails des effets
Femmes	Suppression de l'ovulation, effets complexes sur la sécrétion de prolactine. Usage chronique: risque obstétrique accru.

La plupart des revues récentes<sup>52, 53, 54, 55</sup> séparent les effets de la fumée et les effets nocifs éventuels du cannabis par d'autres voies, bien que certaines des conséquences éventuelles de la fumée soient extrapolées à partir de la fumée du tabac. Il est également difficile de différencier les effets de produits de « cannabis » très variables de ceux dérivés de matériel végétal ou du THC synthétique (Marinol®). Il est certain que la plupart des résultats quantitatifs chez les humains ont été obtenus avec le THC et non les autres cannabinoïdes.

Les effets aigus de la marijuana fumée entraînent l'euphorie presque immédiate (le «high» de la marijuana), suivis d'effets cardiovasculaires, bronchopulmonaires, oculaires, psychologiques et psychomoteurs. Les effets maxima du «high» se produisent 15 minutes après avoir fumé ou plus tôt et les effets psychologiques 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. On a noté que l'accélération du rythme cardiaque est le plus consistant des effets physiologiques de la marijuana<sup>56, 57</sup>.

La différence immédiate majeure de l'effet de la fumée comparativement à l'administration orale est un effet bronchodilatateur atteignant rapidement un sommet à 15- 20 minutes et persistant 20 minutes après avoir fumé<sup>58</sup>. On a également noté que l'irritation des yeux accompagnée de rougeur coïncidait avec la concentration plasmatique de THC<sup>59</sup>. Cette pointe rapide et la brève durée de l'activité contraste avec l'administration orale. Le THC (dronabinol, Marinol®) a un début d'action d'approximativement 0,5 à 1 heure et un effet de pointe survenant entre 2 à 4 heures après l'administration. La durée de l'action des effets psychoactifs est de 4 à 6 heures, mais l'effet stimulant l'appétit peut continuer pendant 24 heures ou plus après l'administration<sup>60</sup>.

<sup>52</sup>National Academy of Sciences, Institute of Medicine (IOM) Marijuana and medicine: Assessing the science base. National Academy Press, Washington, D.C., 1999

<sup>53</sup>British Medical Association. Therapeutic uses of cannabis. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, 1997.

<sup>54</sup>Marijuana and Medicine. Eds GG Nahas, KM Sutin, D Harvey, S Agurell, Humana Press, 1999.

<sup>55</sup>The health effects of cannabis, eds H Kalant, W Corrigan, W. Hall. R Smart, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, 1999.

<sup>56</sup>P Beaconsfield, J Ginsburg, R Rainsbury. Marijuana smoking. Cardiovascular effects in man and possible mechanisms. N Engl J Med. 1972; 287: 209-212.

<sup>57</sup>M Perez-Reyes. Marijuana smoking: factors that influence the bioavailability of tetrahydrocannabinol. NIDA Res Monogr. 1990; 99: 42-62.

<sup>58</sup>DP Tashkin in "The health effects of cannabis", eds H Kalant, W Corrigan, W. Hall. R Smart, 1999. ref 71, p 315.

<sup>59</sup>S Agurell, M Halldin, JE Lindgren, A Ohlsson, M Widman, H Gillespie, L Hollister. Pharmacokinetics and metabolism of  $\Delta^1$ -tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man. Pharmacol Rev, 1986; 38:21-43.

<sup>60</sup>Compendium of Pharmaceuticals and Specialties (CPS), Canadian Pharmacists Association, Ottawa, 2003.

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 <sup>61</sup>. Cette période est suivie d'une période de dépression <sup>62</sup>. Bien qu'il y ait une certaine inconsistance dans les rapports sur les effets aigus sur la mémoire et les habiletés motrices qui peut être due à l'expérience du sujet <sup>63,64,65</sup>, 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<sup>66,67,68,69</sup>. Une préoccupation majeure soulevée par un tel effet aigu est la difficulté de conduire ou d'utiliser de la machinerie complexe<sup>70,71,72</sup>. On signale des habiletés réduites sur des simulateurs de vol par des pilotes expérimentés 24 heures après avoir fumé une cigarette de marijuana<sup>73</sup>. 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 tâches cognitives<sup>74</sup>.

## 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

---

<sup>61</sup> W Hall, N Solowij. Adverse effects of cannabis. *Lancet*. 1998;352: 1611-6.

<sup>62</sup> A Ameri. The effects of cannabinoids on the brain. *Prog Neurobiol*. 1999; 58:315-348.

<sup>63</sup> RV Fant, SJ Heishman, EB Bunker, WB Pickworth. Acute and residual effects of marijuana in humans. *Pharmacol Biochem Behav*. 1998;60: 777-784.

<sup>64</sup> TH Kelly, RW Foltin, MW Fischman. Effects of smoked marijuana on heart rate, drug ratings and task performance by humans. *Behav Pharmacol*. 1993; 4: 167-178.

<sup>65</sup> GBarnett, V Licko, T Thompson. Behavioral pharmacokinetics of marijuana. *Psychopharmacology (Berl)*. 1985; 85: 51-56.

<sup>66</sup> A Ameri. The effects of cannabinoids on the brain. *Progress in neurobiology*, 1999; 58: 315-348

<sup>67</sup> National Academy of Sciences, Institute of Medicine (IOM) Marijuana and medicine: Assessing the science base. National Academy Press, Washington, D.C., 1999 p 2.27

<sup>68</sup> Hollister LE. Health aspects of cannabis: revisited. *Int J Neuropsychopharmacol*. 1998; 1: 71-80.

<sup>69</sup> LL Miller "Acute effects on human memory", in *Marijuana and Medicine*. Eds GG Nahas, KM Sutin, D Harvey, S Agurell, Ch 15. pp 227-231.

<sup>70</sup> RW Hanstee, RD Miller, L Lonero, LD Reid, B Jones "Effects of cannabis and alcohol on automobile driving and psychomotor tracking." *Annals of the New York Academy of Science*, 1976; 282: 240-256.

<sup>71</sup> A Smiley. Marijuana: On-road and driving-simulator studies, in "Health effects of cannabis", H Kalant, W Corrigan, W Hall, R Smart (eds), Centre for Addiction and mental Health, Toronto, 1999, pp173-179.

<sup>72</sup> CJ O'Kane, DC Tutt, LA Bauer. Cannabis and driving: a new perspective. *Emerg Med (Fremantle)* 2002;14: 296-303.

<sup>73</sup> VO Leirer, JA Yesavage, DG Morrow. Marijuana carry-over effects on aircraft pilot performance. *Aviat Space Environ Med*. 1991; 62: 221-227.

<sup>74</sup> Heishman SJ, Huestis MA, Henningfield JE, Cone EJ. Acute and residual effects of marijuana: profiles of plasma THC levels, physiological, subjective, and performance measures. *Pharmacol Biochem Behav*, novembre 1990; 37(3):561-565.

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. Tel qu'indiqué dans la section sur la chimie, 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.

En ce qui concerne les techniques pour fumer, un groupe de recherche a constaté qu'« il est incroyable de voir la variété de techniques que les fumeurs de marijuana emploient pour fumer leur cigarette »<sup>75</sup>. 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<sup>76</sup>.

Le tableau 2 présente une partie de la variation constatée par divers chercheurs qui ont étudié les quantités perdues en fumant, 69 % étant considéré comme le maximum disponible pour l'absorption *via* la fumée principale d'une machine à fumer.

**Tableau 2: Estimations du pourcentage du débit de THC en fumant**

Secondaire	Pyrolysée	Principale	Mégot	Réf.
		20		Agurell <i>et al</i> <sup>79</sup> Ohlsson <i>et al</i> <sup>80</sup>
6-53	31-50	16-69*	10-21	Huestis <sup>83</sup>
40-50	23-30	20-37		Perez-Reyes <sup>77</sup>

\* Pourcentage le plus élevé d'une seule bouffée par une machine à fumer<sup>78</sup>.

Toutefois, jusqu'à la moitié de la drogue active de la cigarette peut se perdre par la pyrolyse. Dans une expérience dans laquelle des cigarettes contenant environ 19 mg de THC étaient fumées, on a signalé qu'une moyenne de 82 % du THC de la cigarette de marijuana n'apparaissait pas dans la circulation générale. Une moyenne de 6 mg (31 %) était retenue dans les mégots, et il y avait d'autres pertes dues à la pyrolyse et

<sup>75</sup> M Huestis "Pharmacokinetics of THC in inhaled and oral preparations". In Marijuana and Medicine. Eds GG Nahas, KM Sutin, D Harvey, S Agurell, 1999. pp 105-116.

<sup>76</sup> S Agurell, M Halldin, JE Lindgren, A Ohlsson, M Widman, H Gillespie, L Hollister. Pharmacokinetics and metabolism of  $\Delta^1$ -tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man. *Pharmacol Rev*, 1986; 38:21-43

<sup>77</sup> M Perez-Reyes. Marijuana smoking: factors that influence the bioavailability of tetrahydrocannabinol. *NIDA Res Monogr*. 1990; 99: 42-62.

<sup>78</sup> KH Davis, IA McDaniel, LW Cadell, PL Moody. Some smoking characteristics of marijuana cigarettes. In: S Agurell, WL Dewey, RE Willette, eds. *The Cannabinoids: Chemical, Pharmacologic and Therapeutic Aspects*. New York: Academic press, 1984. pp97-107

à la fumée secondaire en fumant<sup>79, 80</sup>. Toutefois, lorsque le mégot était fumé, on a estimé que 50 % de la dose totale de THC est distribuée<sup>81</sup>. Lors d'expériences avec une machine à fumer, 16 à 19 % du THC s'est retrouvé dans la fumée principale, mais lorsque la cigarette était fumée en une seule bouffée, en évitant la fumée secondaire, 60 % du THC se retrouvait dans la fumée principale; ainsi, environ 30 % du THC semble détruit par la pyrolyse<sup>82</sup>. Le groupe du NIDA<sup>83</sup> résume que 20 à 37 % du THC est distribué dans la fumée principale, la destruction pyrolytique étant de 23 à 30 % et la perte dans la fumée secondaire étant de 40 à 50 % de la dose. On en sait moins sur le sort du CBD et du CBN fumé, mais il semble que les résultats<sup>84</sup> s'apparentent à ceux du THC, sauf que les niveaux de CBN dans le plasma semblent deux fois plus variables que pour les autres cannabinoïdes.

L'absorption du THC par inhalation est extrêmement rapide et c'est la principale raison pour laquelle cette voie d'administration est préférée par de nombreuses personnes<sup>85</sup> avec une biodisponibilité de 18 à 50 % de la cigarette<sup>86</sup>. Lors d'expériences avec du THC marqué au deutérium donnée par intraveineuse (5 mg) ou fumée dans des cigarettes (10 mg), on a constaté que les gros fumeurs (n=14) obtiennent une biodisponibilité supérieure (23 à 27 %) de THC par rapport aux fumeurs légers (n=13) de marijuana (10 à 14 % respectivement)<sup>87, 88</sup>. Dans les deux expériences, il y avait une grande variabilité entre les sujets (CV 40-70 %) et un chevauchement entre les groupes. Une biodisponibilité moyenne de 20 % (entre l'ordre de 10 à 30 %) de THC est indiquée par Iversen<sup>89</sup>.

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

---

<sup>79</sup>S Agurell, M Halldin, JE Lindgren, A Ohlsson, M Widman, H Gillespie, L Hollister. Pharmacokinetics and metabolism of  $\Delta^1$ -tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man. *Pharmacol Rev*, 1986; 38:21-43.

<sup>80</sup>A Ohlsson, JE Lindgren, A Wahlen, S Agurell, LE Hollister, HK Gillespie. Plasma delta-9 tetrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking. *Clin Pharmacol Ther*. 1980; 28: 409-416.

<sup>81</sup>Truitt EB Jr. Biological disposition of tetrahydrocannabinols. *Pharmacol Rev*. 1971; 23: 273-8.

<sup>82</sup>KH Davis jr., IA McDaniel, Jr., LW Caldwell, P Moody. "Some smoking characteristics of marijuana cigarettes" in *The Cannabinoids: Chemical, pharmacologic and therapeutic aspects*, eds S Agurell, WL Dewey, RE Willette, Academic Press, N.Y., 1984, pp 97-109.

<sup>83</sup>MA Huestis, AH Sampson, BJ Holicky, JE Henningfield, EJ Cone. Characterization of the absorption phase of marijuana smoking. *Clin Pharmacol Ther*. 1992 ; 52: 31-41.

<sup>84</sup>S Agurell, M Halldin, JE Lindgren, A Ohlsson, M Widman, H Gillespie, L Hollister. Pharmacokinetics and metabolism of  $\Delta^1$ -tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man. *Pharmacol Rev*, 1986; 38:21-43.

<sup>85</sup>LL Iversen. *The science of marijuana*. Oxford University Press, Oxford New York, 2000 p46-47.

<sup>86</sup>M Huestis "Pharmacokinetics of THC in inhaled and oral preparations" in *Marijuana and Medicine*. Eds GG Nahas, KM Sutin, D Harvey, S Agurell, Humana Press, 1999. pp 105-116.

<sup>87</sup>JE Lindgren, A Ohlsson, S Agurell, L Hollister, H Gillespie. Clinical effects and plasma levels of delta 9-tetrahydrocannabinol (delta 9-THC) in heavy and light users of cannabis. *Psychopharmacology (Berl)* 1981;74(3):208-12

<sup>88</sup>A Ohlsson, JE Lindgren, A Wahlen, S Agurell, LE Hollister, HK Gillespie. Single dose kinetics of deuterium labelled delta 1-tetrahydrocannabinol in heavy and light cannabis users. *Biomed Mass Spectrom* 1982 Jan;9(1):6-10

<sup>89</sup>LL Iversen. *The science of marijuana*. Oxford University Press, Oxford New York, 2000 p 47

étudiée. 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<sup>90</sup>.

Une comparaison de teneur en THC du «joint» de cannabis et des concentrations de THC dans le plasma d'expériences contrôlées avec soin figure dans le tableau 3.

**Tableau 3. Relations entre la teneur en THC du cannabis et les concentrations de pointe du THC dans le plasma (ng/ml)<sup>91</sup>, y compris l'écart type et la marge.**

Teneur en THC dans le cannabis	Nombre de sujets	THC dans le plasma (ng/mL) ± s.d.	Intervalle de THC (ng/mL)
1,00 %	6	90,4 ± 20,2	45,6 – 187,8
1,32 %	6	100,0 ± 10,1	62,8 – 125,3
1,97 %	6	119,8 ± 10,6	44,5 – 180,9
2,40 %	18	63,0 ± 8,6	11,7 – 137,0
2,54 %	6	162,6 ± 18,7	107,4 – 204,7
4,84 %	12	124,2 ± 16,2	44,8 – 218,0

Même dans ces expériences contrôlées, il y a nettement une grande variation quant à la quantité absorbée d'une personne à l'autre et une faible relation entre la quantité de THC dans les cigarettes (1 à 4,8 %) et les concentrations de pointe de THC dans le plasma.

Il est permis de penser que l'information la plus fiable sur l'absorption de la marihuana est celle émanant des travaux de Huestis et al.<sup>92</sup>, alors qu'ils ont appliqué un protocole rigoureux pour fumer et une technique de prélèvement sanguin très rapide chez six volontaires en utilisant des cigarettes à deux doses contenant 1,75 % et 3,55 % de THC. Les concentrations de THC ont été détectées en 2 minutes, juste après la première bouffée et les concentrations de pointe à 9 minutes, juste avant la dernière bouffée (qui a commencé à 9,8 minutes). Les concentrations moyenne de pointe dans le plasma de 79 ± 25,2 et 152 ± 86,3 ng/ml respectivement ont été obtenues pour les cigarettes contenant 1,75 et 3,55 % de THC. Malgré un protocole rigoureux, la variation présentée par la dose plus forte a été d'environ 80 à 260 ng/ml. Bien que la concentration maximale moyenne se soit produite à 9 minutes, juste avant la dernière bouffée, les chercheurs ont noté que le temps pour atteindre la pointe est influencé par le nombre de bouffées, le temps entre les bouffées et le volume et la

<sup>90</sup> A Ohlsson, JE Lindgren, A Wahlen, S Agurell, LE Hollister, HK Gillespie. Plasma delta-9 tetrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking. Clin Pharmacol Ther. 1980; 28: 409-416.

<sup>91</sup> M Perez-Reyes. Marijuana smoking: factors that influence the bioavailability of tetrahydrocannabinol. NIDA Res Monogr. 1990;99:42-62

<sup>92</sup> MA Huestis, AH Sampson, BJ Holicky, JE Henningfield, EJ Cone. Characterization of the absorption phase of marijuana smoking. Clin Pharmacol Ther. 1992 ; 52: 31-41,



durée des inhalations. D'autres études fouillées confirment ce phénomène<sup>93,94</sup>. Toutefois, l'efficacité de l'apnée avec des cigarettes de 3,55 % de puissance de THC semble limitée. Après une bouffée de cigarette, une retenue de 20 secondes n'a pas augmenté les concentrations dans le plasma significativement par rapport à une retenue de 10 secondes<sup>95</sup>.

Il existe peu d'information pharmacocinétique sur le THC et les autres cannabinoïdes comparant les hommes et les femmes. Dans une étude avec du THC tritié administré par intraveineuse et par voie orale à six jeunes hommes et femmes, aucune différence, y compris la disposition et le métabolisme, n'a été constatée<sup>96</sup>. Dans une autre petite étude, trois femmes et trois hommes qui étaient des fumeurs de marijuana expérimentés ont fumé deux cigarettes à 1 % de THC à deux heures d'intervalle entre les doses. On leur a demandé de fumer à leur rythme habituel. On a constaté une différence quant au rythme, les hommes fumant plus rapidement et plus de bouffées (28 par rapport à 11 pour les femmes). Il y a une tendance à des concentrations de pointe inférieures chez les femmes, mais sans différence significative de l'aire sous la courbe de concentration<sup>97,98</sup>.

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<sup>99</sup> avoir atteint le maximum<sup>100</sup>. 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<sup>101</sup>. Le déclin du THC dans le plasma est multiphasique et comme le note Harvey<sup>102</sup>, 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

---

<sup>93</sup> M Perez-Reyes. Marijuana smoking: factors that influence the bioavailability of tetrahydrocannabinol. *NIDA Res Monogr.* 1990;99:42-62

<sup>94</sup> JL Azorlosa, SJ Heishman, ML Stitzer, JM Mahaffey. Marijuana smoking: effect of varying delta 9-tetrahydrocannabinol content and number of puffs. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992; 261:114-122

<sup>95</sup> JL Azorlosa, MK Greenwald, ML Stitzer. Marijuana smoking: effects of varying puff volume and breathhold duration. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995; 272: 560-569.

<sup>96</sup> ME, Wall, BM Sadler, D Brine, H Taylor, M Perez-Reyes. Metabolism, disposition, and kinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol in men and women. *Clin Pharmacol Ther.* 1983; 34: 352-63.

<sup>97</sup> M Perez-Reyes, SM Owens, S Di Guiseppi. The clinical pharmacology and dynamics of marijuana cigarette smoking. *Clin Pharmacol* 1981; 21: 201S-207S

<sup>98</sup> G Barnett, CW Chiang, M Perez-Reyes, SM Owens. Kinetic study of smoking marijuana. *J Pharmacokinetics Biopharm.* 1982 ; 10: 495-506.

<sup>99</sup> MA Huestis, AH Sampson, BJ Holicky, JE Henningfield, EJ Cone. Characterization of the absorption phase of marijuana smoking. *Clin Pharmacol Ther.* 1992 ; 52: 31-41.

<sup>100</sup> M Huestis "Pharmacokinetics of THC in inhaled and oral preparations" in *Marijuana and Medicine*. Eds GG Nahas, KM Sutin, D Harvey, S Agurell, Humana Press, 1999. pp 105-116.

<sup>101</sup> E Johansson, S Agurell, LE Hollister, MM Halldin. Prolonged apparent half-life of delta 1-tetrahydrocannabinol in plasma of chronic marijuana users. *J Pharm Pharmacol.* 1988;40: 374-375..

<sup>102</sup> DJ Harvey. "Absorption, distribution and biotransformation of the cannabinoids". in *Marijuana and Medicine*. Eds GG Nahas, KM Sutin, D Harvey, S Agurell, 1999, pp 91-103.

semaine et pourrait être beaucoup plus longue. La demi-vie ne semble pas être différente entre les gros et petits utilisateurs<sup>103</sup>.

#### 2.2.1.2 THC par voie orale

Le THC est presque complètement absorbé (90 à 95 %) après des doses orales uniques selon le recouvrement de la dose marquée au <sup>14</sup>C<sup>104</sup>. À partir d'une dose orale de 20 mg de THC dans un biscuit au chocolat comparativement à une infusion intraveineuse de 5 mg, la disponibilité systémique a été de seulement 4 à 12 %<sup>105</sup> et est décrite comme étant absorbée lentement et de façon incertaine<sup>106</sup>. 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. Lorsque le THC tritié a été administré (doses totales de 15 mg chez les femmes et de 20 mg chez les hommes) dans de l'huile en capsules, 10 à 20 % de la dose administrée a atteint la circulation systémique. Les concentrations de pointe de THC observées étaient de l'ordre de 10 à 15 ng/ml, environ un dixième des niveaux atteints par une consommation efficace en fumant<sup>107</sup>. Seulement 10 à 20 % du THC synthétique (dronabinol) administré en capsules avec de l'huile de sésame entre dans la circulation systémique, indiquant un métabolisme de premier passage intensif<sup>108</sup>. L'effet psychotrope ou «high» est observé plus rapidement par la fumée que par la voie orale et Iversen<sup>109</sup> attribue à ce facteur la raison pour laquelle «la voie fumée est la voie préférée du cannabis pour de nombreuses personnes». Tel que pour l'administration par la voie fumée, la phase d'élimination du THC par voie orale dans le plasma peut être décrite à l'aide d'un modèle à deux compartiments avec une demi-vie initiale (alpha) d'environ 4 heures et une demi-vie (beta) de 25 à 36 heures<sup>110</sup>. Toutefois, tel que susmentionné, la demi-vie terminale du THC peut être beaucoup plus longue, la variabilité individuelle étant considérable<sup>111</sup>.

#### 2.2.1.3 THC par voie rectale

---

<sup>103</sup> S Agurell, K Leander. Stability, transfer and absorption of cannabinoid constituents of cannabis (Hashish) during smoking. *Acta Pharm Suecica*, 1971;8: 391-402.

<sup>104</sup> L Lemberger, JL Weiss, AM Watanabe, IM Galanter, RJ Wyatt, PV Cardon. Delta-9-tetrahydrocannabinol. Temporal correlation of the psychologic effects and blood levels after various routes of administration. *N Engl J Med*. 1972; 286: 685-688.

<sup>105</sup> A Ohlsson, JE Lindgren, A Wahlen, S Agurell, LE Hollister, HK Gillespie. Plasma delta-9 tetrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking. *Clin Pharmacol Ther*. 1980; 28: 409-416

<sup>106</sup> S Agurell, M Halldin, JE Lindgren, A Ohlsson, M Widman, H Gillespie, L Hollister. Pharmacokinetics and metabolism of delta 1-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man. *Pharmacol Rev*. 1986; 38: 21-43.

<sup>107</sup> ME Wall, BM Sadler, D Brine, H Taylor, M Perez-Reyes. Metabolism, disposition, and kinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol in men and women. *Clin Pharmacol Ther*. 1983; 34: 352-363.

<sup>108</sup> Compendium of Pharmaceuticals and Specialties (CPS), Canadian Pharmacists Association, Ottawa, 2003, p 949.

<sup>109</sup> LL Iversen. *The science of marijuana*. Oxford University Press, Oxford New York, 2000 pp 46 -47.

<sup>110</sup> Marinol® U.S monograph Unimed Pharmaceuticals Inc. <http://www.marinol.com/pdf/Marinol.pdf>

<sup>111</sup> S Agurell, K Leander. Stability, transfer and absorption of cannabinoid constituents of cannabis (Hashish) during smoking. *Acta Pharm Suecica*, 1971;8: 391-402.

Dans une étude pilote<sup>112</sup>, un suppositoire contenant 11,8 mg d'ester hémisuccinate de THC (l'équivalent de 9 mg de THC) a été administré à trois femmes [dont deux avaient précédemment montré de faibles niveaux plasmatiques de THC avec une dose orale de 10 mg de THC (dronabinol, Marinol®)] et on a constaté des concentrations plasmatiques de THC comparativement élevées. Les surfaces sous la courbe pour le THC dans le plasma étaient plus de 30 fois supérieures qu'après le dosage oral. Dans une autre étude pilote<sup>113</sup> avec deux patients souffrant d'hypertonie spastique, de multiples doses de 10 à 15 mg de THC par voie orale (dronabinol, Marinol®) ont été comparées aux suppositoires d'hémisuccinate de THC (2,5-5 mg) sur 24 heures. Après les doses orales, des niveaux plasmatiques de pointe de 2,1 à 16,9 ng/mL de THC et de 74,5 à 244,0 ng/mL de métabolite ont été observés. Après les doses rectales, des niveaux plasmatiques de 1,1 à 4,1 ng/mL de THC et de 6,1 à 42 ng/mL de métabolites ont été mesurés sur 8 heures. Après correction pour la dose, le THC par voie rectale était environ deux fois plus biodisponible que sous la forme posologique orale. Cela est attribué à une absorption inférieure et à un métabolisme de premier passage supérieur de la voie orale par rapport à la voie rectale.

### 2.2.2 Distribution

La distribution du THC commence immédiatement et rapidement après l'absorption. La liaison aux protéines du THC et de ses métabolites dans le plasma est d'environ 97 %<sup>114, 115</sup>. Le THC est principalement lié aux lipoprotéines de basse densité, jusqu'à 10 % étant présent dans les globules rouges<sup>116</sup>, tandis que le métabolite, 11-hydroxy THC, est lié encore plus fortement, seulement 1% se trouvant dans la fraction libre<sup>117</sup>.

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<sup>118</sup>. Toutefois, beaucoup moins de 1 % de la dose administrée atteint le cerveau<sup>119, 120</sup>. Les concentrations les plus élevées se retrouvent dans le cœur et les tissus adipeux, les niveaux atteignant 10 et 1000 fois ceux du plasma,

---

<sup>112</sup> RD Mattes, LM Shaw, J Edling-Owens, K Engelman, MA Elsohly. Bypassing the first-pass effect for the therapeutic use of cannabinoids. *Pharmacol Biochem Behav* 1993; 44: 745-7.

<sup>113</sup> R Brenneisen, A Egli, MA Elsohly, V Henn, Y Spiess. The effect of orally and rectally administered delta 9-tetrahydrocannabinol on spasticity: a pilot study with 2 patients. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1996; 34: 446-52.

<sup>114</sup> R Garrett, CA Hunt. Pharmacokinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol in dogs. *J Pharm Sci*. 1977; 66:395-407.

<sup>115</sup> M Widman, S Agurell, M Ehrnebo, G Jones. Binding of (+)- and (minus)-delta-1-tetrahydrocannabinols and (minus)-7-hydroxy-delta-1-tetrahydrocannabinol to blood cells and plasma proteins in man. *J Pharm Pharmacol*. 1974; 26: 914-916.

<sup>116</sup> M Wahlqvist, IM Nilsson, F Sandberg, S Agurell. Binding of delta-1-tetrahydrocannabinol to human plasma proteins. *Biochem Pharmacol*. 1970 Sep;19(9):2579-84.

<sup>117</sup> M Widman, IM Nilsson, S Agurell, H Borg, B Granstrand. Plasma protein binding of 7-hydroxy- 1-tetrahydrocannabinol: an active 1-tetrahydrocannabinol metabolite. *J Pharm Pharmacol*. 1973 Jun;25(6):453-7.

<sup>118</sup> DJ Harvey. "Absorption, distribution and biotransformation of the cannabinoids". in *Marihuana and Medicine*. Eds GG Nahas, KM Sutin, D Harvey, S Agurell, 1999, pp 91-103.

<sup>119</sup> S Agurell, K Leander. Stability, transfer and absorption of cannabinoid constituents of cannabis (Hashish) during smoking. *Acta Pharm Suecica*, 1971;8: 391-402.

<sup>120</sup> GG Nahas, HC Frick, JK Lattimer, C Latour, D Harvey. Pharmacokinetics of THC in brain and testis, male gametotoxicity and premature apoptosis of spermatozoa. *Hum Psychopharmacol* 2002; 17:103-113

respectivement<sup>121</sup>. 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<sup>122</sup>. 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<sup>123</sup>.

On s'est préoccupé des conséquences possibles de la longue persistance du THC dans les tissus adipeux. Toutefois, 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 si lente et si faible que les niveaux atteints ne sont pas suffisants pour causer des effets psychologiques. Cependant, si l'usage est régulier, le THC s'accumulera<sup>124</sup>.

### 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<sup>125</sup>. Les cannabinoïdes sont de bons substrats pour les hydroxylases du cytochrome P<sub>450</sub> et, chez les humains, le principal site d'hydroxylation est le C-11, catalysé par le CYP 2C9<sup>126</sup>, cela est considéré pour les interactions médicamenteuses possibles. Les principaux métabolites initiaux du THC sont le 11-hydroxy THC et le 11-ni-9-carboxy THC. Plus de 80 autres métabolites du THC, la plupart étant polaires et acides, ont été identifiés et isolés en entreprenant des expériences *in vivo* chez les humains ou des études *in vitro* avec des tissus humains<sup>127</sup>. Le 11-Hydroxy THC est formé rapidement par l'action des oxydases microsomiales, 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<sup>128,129</sup>. Après avoir fumé (cigarettes de 1,75 et 3,55 % de THC), ce métabolite<sup>130</sup> apparaît rapidement et

---

<sup>121</sup> EB Truitt Jr. Biological disposition of tetrahydrocannabinols. *Pharmacol.Rev.* 1971;23: 273-8.

<sup>122</sup> S Agurell, M Halldin, JE Lindgren, A Ohlsson, M Widman, H Gillespie, L Hollister. Pharmacokinetics and metabolism of  $\Delta^1$ -tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man. *Pharmacol Rev*, 1986; 38:21-43.

<sup>123</sup> DJ Harvey. "Absorption, distribution and biotransformation of the cannabinoids". in *Marihuana and Medicine*. Eds GG Nahas, KM Sutin, D Harvey, S Agurell, 1999, pp 91-103.

<sup>124</sup> LL Iversen. *The science of marijuana*. Oxford University Press, Oxford New York, 2000 p 51.

<sup>125</sup> S Agurell, M Halldin, JE Lindgren, A Ohlsson, M Widman, H Gillespie, L Hollister. Pharmacokinetics and metabolism of delta 1-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man. *Pharmacol Rev.* 1986; 38: 21-43.

<sup>126</sup> DJ Harvey. "Absorption, distribution and biotransformation of the cannabinoids". in *Marihuana and Medicine*. Eds GG Nahas, KM Sutin, D Harvey, S Agurell, 1999, pp 91-103.

<sup>127</sup> S Agurell, K Leander. Stability, transfer and absorption of cannabinoid constituents of cannabis (Hashish) during smoking. *Acta Pharm Suecica*, 1971;8: 391-402.

<sup>128</sup> HD Christensen, RI Freudenthal, JT Gidley, R Rosenfeld, G Boegli, L Testino, DR Brine, CG Pitt, ME Wall. Activity of delta-8- and delta-9-tetrahydrocannabinol and related compounds in the mouse. *Science*. 1971; 172: 165-167.

<sup>129</sup> M Perez-Reyes, MC Timmons, MA Lipton, KH Davis, ME Wall. Intravenous injection in man of 9 - tetrahydrocannabinol and 11-OH- 9 -tetrahydrocannabinol.. *Science*. 1972 ; 177: 633-635.

<sup>130</sup> MA Huestis, JE Henningfield, EJ Cone. Blood cannabinoids I. Absorption of THC and formation of 11-OH-THC and THCCOOH during and after smoking marijuana. *J Analyt Tox*, 1992; 16: 276-282.

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<sup>131</sup>.

Le 11-nor-9-carboxy THC psycho-inactif est le principal métabolite acide du THC excrété dans l'urine<sup>132</sup> et il est le cannabinoïde souvent dépisté dans l'analyse judiciaire des liquides organiques<sup>133</sup>. 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<sup>134</sup>.

Le métabolisme du CBD et du CBN chez les humains n'est pas pleinement décrit, mais encore là, le métabolite 11-hydroxy semble un produit de la phase I, alors que pour le CBD, la quantité de métabolites plus polaires semble supérieure que pour le THC<sup>135</sup>. Pour le CBN, ainsi que les métabolites 11-hydroxy, le dihydroxy -CBN, l'acide CBN-7-oic et autres plus polaires sont signalés<sup>136</sup>.

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 ce cytochrome P<sub>450</sub>, l'exposition répétée au cannabis pourrait alors causer la disparition plus rapide du THC par cet enzyme spécifique<sup>137</sup>. Divers autres enzymes cytochrome P<sub>450</sub> 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<sup>138</sup>. Toutefois, d'autres suggèrent que le CBD diminue la formation du 11-hydroxy THV par l'inhibition du CYP 2C9<sup>139</sup>. Il est question plus loin des interactions observées et éventuelles du cannabis avec d'autres médicaments.

---

<sup>131</sup> S Agurell, K Leander. Stability, transfer and absorption of cannabinoid constituents of cannabis (Hashish) during smoking. *Acta Pharm Suecica*, 1971;8: 391-402.

<sup>132</sup> MA Huestis, JM Mitchell, EJ Cone. Urinary excretion profiles of 11-nor-9-carboxy-delta 9-tetrahydrocannabinol in humans after single smoked doses of marijuana. *J Anal Toxicol*. 1996; 20: 441-452.

<sup>133</sup> BR Martin, EJ Cone. Chemistry and pharmacology of cannabis. In *The health effects of cannabis*, eds H Kalant, W Corrigall, W. Hall. R Smart, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, 1999., pp21-68.

<sup>134</sup> S Agurell, M Halldin, JE Lindgren, A Ohlsson, M Widman, H Gillespie, L Hollister. Pharmacokinetics and metabolism of  $\Delta^1$ -tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man. *Pharmacol Rev*, 1986; 38:21-43.

<sup>135</sup> S Agurell, K Leander. Stability, transfer and absorption of cannabinoid constituents of cannabis (Hashish) during smoking. *Acta Pharm Suecica*, 1971;8: 391-402..

<sup>136</sup> M Perez-Reyes, MC Timmons, MA Lipton, KH Davis, ME Wall. Intravenous injection in man of 9-tetrahydrocannabinol and 11-OH-9-tetrahydrocannabinol.. *Science*. 1972 ; 177: 633-635.

<sup>137</sup> E Valjent, JM Mitchell, MJ Besson, J Caboche, R Maldonado. Behavioural and biochemical evidence for interactions between Delta 9-tetrahydrocannabinol and nicotine. *Br J Pharmacol*. 2002; 135: 564-578.

<sup>138</sup> DJ Harvey. "Absorption, distribution and biotransformation of the cannabinoids". in *Marihuana and Medicine*. Eds GG Nahas, KM Sutin, D Harvey, S Agurell, 1999, pp 91-103.

<sup>139</sup> LM Bornheim, ET Everhart, J Li, MA Correia. Characterization of cannabidiol-mediated cytochrome P450 inactivation. *Biochem Pharmacol*. 1993; 45: 1323-1331.

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<sup>140,141</sup>. 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<sup>142</sup>. La plus grande quantité du métabolite 11-hydroxy, due au métabolisme de premier passage 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<sup>143</sup>.

#### 2.2.4 Excrétion

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. Les métabolites dans l'urine (qui sont au nombre de 20) sont principalement acides comme le 11-nor-9-carboxy THC. Ceux des fèces sont acides et neutres, les métabolites les plus abondants étant le 9-carboxy THC (29 %) et le 11-hydroxy THC (21 %)<sup>144,145</sup>.

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 détectés plus de cinq semaines plus tard, dans l'urine et dans les fèces<sup>146,147</sup>.

---

<sup>140</sup> ME Wall, M Perez-Reyes. The metabolism of delta 9-tetrahydrocannabinol and related cannabinoids in man. *J Clin Pharmacol*. 1981; 21(8-9 Suppl): 178S-189S.

<sup>141</sup> EJ Cone, RE Johnson, BD Paul, LD Mell, J Mitchell. Marijuana-laced brownies: behavioral effects, physiologic effects, and urinalysis in humans following ingestion. *J Anal Toxicol*. 1988; 12: 169-75.

<sup>142</sup> Marinol® U.S monograph Unimed Pharmaceuticals Inc.

<sup>143</sup> ME Wall, BM Sadler, D Brine, H Taylor, M Perez-Reyes. Metabolism, disposition, and kinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol in men and women. *Clin Pharmacol Ther*. 1983; 34: 352-63.

<sup>144</sup> RL Hawks. The constituents of cannabis and the disposition and metabolism of cannabinoids. *NIDA Res. Monogr* 1982;42:125-37.

<sup>145</sup> DJ Harvey. "Absorption, distribution and biotransformation of the cannabinoids". in *Marihuana and Medicine*. Eds GG Nahas, KM Sutin, D Harvey, S Agurell, 1999, pp 91-103.

<sup>146</sup> DJ Harvey. "Absorption, distribution and biotransformation of the cannabinoids". in *Marihuana and Medicine*. Eds GG Nahas, KM Sutin, D Harvey, S Agurell, 1999

<sup>147</sup> *Compendium of Pharmaceuticals and Specialties (CPS)*, Canadian Pharmacists Association, Ottawa, 2003.

Il est important que les patients soient conscients que des traces de marijuana peuvent être détectées dans l'urine même des semaines<sup>148</sup> 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

La plupart des études sur la concentration plasmatique - les relations des effets pour la marijuana ont été orientées sur l'effet psychotrope (le « high ») et la relation temporelle des niveaux plasmatiques à cet effet psychotrope et à l'intoxication et, par conséquent, la déficience de la fonction cognitive ou motrice n'est pas claire<sup>149</sup>. Ces fonctions présentent un intérêt judiciaire important<sup>150</sup>. L'effet aigu sur la fréquence cardiaque a également été utilisé pour cette modélisation<sup>151</sup>. 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<sup>152</sup>. Les corrélations de la pharmacocinétique du THC sont compliquées par l'émergence des métabolites actifs, particulièrement le 11-hydroxy THC<sup>153,154</sup>, qui atteint des concentrations supérieures après les doses orales par rapport aux doses inhalées.

Dans des expériences<sup>155</sup> avec six volontaires qui ont fumé des cigarettes de 1 % par poids d'une moyenne de 894 mg (dose totale de THC de 8,9 mg), une deuxième cigarette était fumée après deux heures. Les concentrations de THC dans le plasma, la fréquence cardiaque et le « high » auto-déclaré ont été documentés. Un « high » psychologique semblable se produisait après les deux cigarettes, mais on constatait moins d'accélération de la fréquence cardiaque après la deuxième cigarette. La fréquence cardiaque pour la première cigarette atteignait un sommet 11 minutes (en moyenne) après avoir commencé à fumer et était maintenu jusqu'à 30 minutes après. Ainsi, l'effet observé a commencé environ 5 minutes après la concentration plasmatique de pointe (moyenne de 45 ng/mL) – indiquant un délai – et est revenue à la valeur de base après environ 30 minutes lorsque la concentration plasmatique est d'environ 7 ng/mL. Bien que l'augmentation de la fréquence cardiaque ait été beaucoup plus réduite avec la deuxième cigarette, le délai a été semblable. Quant à l'effet

---

<sup>148</sup> A Ohlsson, JE Lindgren, A Wahlen, S Agurell, LE Hollister, HK Gillespie. Plasma delta-9 tetrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking. *Clin Pharmacol Ther.* 1980; 28: 409-416

<sup>149</sup> S Harder, S Rietbrock. Concentration –effect relationship of delta-9-tetrahydrocannabinol and prediction of psychotropic effects after smoking marijuana. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1997; 35: 155-159.

<sup>150</sup> EJ Cone, MA Huestis. Relating blood concentrations of tetrahydrocannabinol and metabolites to pharmacologic effects and time of marijuana usage. *Ther Drug Monit.* 1993; 15: 527-532.

<sup>151</sup> G Barnett, CW Chiang, M Perez-Reyes, SM Owens. Kinetic study of smoking marijuana. *J Pharmacokinetic Biopharm.* 1982; 10: 495-506.

<sup>152</sup> Compendium of Pharmaceuticals and Specialties (CPS), Canadian Pharmacists Association, Ottawa, 2003

<sup>153</sup> ME Wall, M Perez-Reyes. The metabolism of delta 9-tetrahydrocannabinol and related cannabinoids in man. *J Clin Pharmacol.* 1981; 21(8-9 Suppl): 178S-189S

<sup>154</sup> Cone, RE Johnson, BD Paul, LD Mell, J Mitchell. Marijuana-laced brownies: behavioral effects, physiologic effects, and urinalysis in humans following ingestion. *J Anal Toxicol.* 1988; 12: 169-75.

<sup>155</sup> G Barnett, CW Chiang, M Perez-Reyes, SM Owens. Kinetic study of smoking marijuana. *J Pharmacokinetic Biopharm.* 1982; 10: 495-506.

psychotrope, on a constaté un modèle différent avec une émergence progressive de l'effet à 10 minutes (concentration de 30 ng/mL, après la pointe) atteignant un sommet 30 minutes après avoir fumé (concentration d'environ 7 ng/mL), diminuant rapidement à partir de 45 minutes après avoir fumé (concentration de 4,5 ng/mL). La deuxième dose a montré une pharmacocinétique et une réponse très semblables à la première cigarette. Les données ont fait l'objet d'un modèle de délai puisque l'effet émerge environ 20 minutes après la concentration plasmatique de pointe. Dans une autre expérience, ce groupe a examiné la relation entre les concentrations de THC dans le plasma et le « high » auto-déclaré avec des cigarettes uniques de trois teneurs différentes<sup>156</sup>. Les cigarettes avaient une teneur de 1,3, 2,0 et 2,5 % de THC. Comme les cigarettes du NIDA sont en moyenne de 920 mg, la dose totale disponible allait de 11,7 à 22,5 mg. Les résultats ont indiqué une dose-réponse proportionnelle avec l'intensité et la durée les plus élevées pour la cigarette à 2,5 %. Comme pour l'expérience précédente, il y a eu un délai des concentrations plasmatiques jusqu'au « high » et il a commencé à se faire sentir avec la dose la plus forte 5 minutes après avoir commencé à fumer, lorsque la concentration plasmatique était d'environ 140 ng/mL. Cependant, avec la dose la plus faible, une intensité semblable a été notée à 5 minutes, à une concentration de 90 ng/mL (qui semble près de la concentration de pointe pour cette dose). Pour la faible dose, l'intensité du « high » atteint 50 % de son maximum à 30 minutes et diminue progressivement sur deux heures, alors que pour la dose forte, le « high » atteint presque un plateau à 20 minutes pour 60 à 75 minutes d'intensité à 70 % avant de diminuer. La modélisation de ces données suggère que la concentration plasmatique à l'équilibre correspondant à 50 % du « high » maximum,  $C_{ss}(50)$ , serait de 25-29 ng/mL<sup>157</sup>.

Un autre rapport<sup>158</sup> montre un résultat semblable avec une cigarette à 3,55 % de THC (qui peut donner une dose disponible de 32 mg de THC). Dans ce cas, l'effet était perceptible dans les 2 à 3 minutes et atteignait un plateau commençant à 9 minutes et continuant pendant 1,5 heure avant de diminuer après 3 à 4 heures. Un profil de la concentration plasmatique moyenne simultanée montre qu'après 1,5 heure, le niveau de THC est d'environ 10 ng/mL et celui du 11-hydroxy THC un peu moins. Il est à noter que le manque de correspondance du profil plasmatique et la réponse subjective (« high ») peuvent entrer dans un modèle pharmacodynamique avec un « compartiment d'effet » qui, après un délai, atteint un équilibre sur une courbe de l'effet. Après que l'équilibre est atteint, l'intensité de l'effet est proportionnelle au profil du THC dans le plasma. Cette réponse concentration-effet démontre une hystérésis dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.

Ce type de modélisation<sup>159</sup> identifie une limite de 10 ng/mL<sup>160</sup> comme preuve d'une déficience fonctionnelle, en accord avec l'estimation de  $C_{ss}(50)$  ci-dessus. Le modèle a

---

<sup>156</sup> CW Chiang, G Barnett. Marijuana effect and delta-9-tetrahydrocannabinol plasma level. Clin Pharmacol Ther. 1984; 36: 234-238.

<sup>157</sup> CW Chiang, G Barnett. Marijuana effect and delta-9-tetrahydrocannabinol plasma level. Clin Pharmacol Ther. 1984; 36: 234-238.

<sup>158</sup> EJ Cone, MA Huestis. Relating blood concentrations of tetrahydrocannabinol and metabolites to pharmacologic effects and time of marijuana usage. Ther Drug Monit. 1993; 15: 527-532.

<sup>159</sup> G Barnett, CW Chiang, M Perez-Reyes, SM Owens. Kinetic study of smoking marijuana. J Pharmacokinetics Biopharm. 1982; 10: 495-506.

<sup>160</sup> AJ McBay. Cannabinoid testing: Forensic and analytical aspects. Lab management, 1985; 23: 36-41



également été utilisé pour simuler un dosage multiple avec une cigarette de 1 % contenant 9 mg de THC<sup>161</sup>. 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 données sur les liens de la concentration à la réponse sont limitées à la réponse cardiaque et au « high » subjectif et ces réponses montrent des dissimilitudes. L'information du dosage oral et du dronabinol est compliquée par la plus grande quantité du métabolite 11-hydroxy THC qui se forme par cette voie d'administration. Ainsi, 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<sup>162</sup> (OMS), un joint typique contient entre 0,5 et 1,0 gramme 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 ci-après). 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 (la fraction de THC dans la cigarette qui atteint la circulation sanguine) des cigarettes de marihuana chez les sujets humains est de l'ordre de 5 à 24 %. La quantité des autres cannabinoïdes, principalement le CBN et le CBD, est habituellement de beaucoup moindre, mais la quantité inhalée et absorbée est du même ordre que le THC.

Des échantillons saisis récemment (communication personnelle, Santé Canada) ont révélé une moyenne d'environ 10 % de THC (ordre de 3-30%). Si un joint contient 750 mg de matière végétale de cannabis, il pourrait alors contenir une moyenne de 75 mg (ordre de 30-300 mg) de THC. Le tableau 4 présente certaines relations entre le pourcentage de THC dans le matériel végétal de cannabis et la quantité dans un joint moyen.

#### **Tableau 4 - Relation entre le pourcentage de THC dans le matériel végétal et la dose disponible dans un joint**

---

<sup>161</sup> S Harder, S Rietbrock. Concentration –effect relationship of delta-9-tetrahydrocannabinol and prediction of psychotropic effects after smoking marihuana. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1997; 35: 155-159

<sup>162</sup> World Health Organization. Cannabis: a health perspective and research agenda, 1997  
[http://www.who.int/substance\\_abuse/docs/cannabis.pdf](http://www.who.int/substance_abuse/docs/cannabis.pdf)

%THC	mg par100 mg de cannabis	mg par 750 mg* « joint moyen »
1	1	7.5
2.5	2.5	18.75
3.55	3.55	26,6 mg
5	5	37.5
10	10	75
15	15	112.5
20	20	150
30	30	225

\* OMS poids moyen

Toutefois, la quantité réelle de cannabinoïde absorbé (biodisponibilité) dépend grandement de la technique utilisée pour fumer (possiblement un maximum d'environ 50 % de la disponibilité).

Si l'on désire une concentration plasmatique de pointe de l'ordre de 50-100 ng/mL, il a été démontré (voir la section 2.3)<sup>163</sup> 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).

Une autre comparaison de l'exposition par cigarette a été faite avec la dose orale de THC (Marinol®) pour l'indication autorisée (voir la section 4.0) qui est de 2,5 mg jusqu'à un maximum de 20 mg par jour, qui est administrée en doses divisées également toutes les quatre à six heures (quatre fois par jour)<sup>164</sup>. La biodisponibilité orale est faible, seulement 10 à 20 % de la dose atteignant la circulation sanguine. À la dose la plus élevée de 20 mg par jour, chaque dose de 5 mg donnerait probablement des concentrations de pointe de 2,5 à 10 ng/mL de THC (ou peut-être, en incluant le métabolite 11-hydroxy, un équivalent de 5 à 10 ng/mL de drogue active), la période de pointe serait de 2 à 4 heures. Par contre, il a été démontré qu'une cigarette à 3,55 % de THC, avec une dose totale disponible de 32 mg, donne une concentration plasmatique de pointe moyenne de  $152 \pm 86$  ng/mL et que la période de pointe est de 6 à 9 minutes<sup>165</sup>. Conséquemment, un joint de 750 mg d'une teneur de 5 % avec au total 37,5 mg de THC (voir le tableau 4), 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 (voir la section 1.2). *Ainsi, les patients commençant une thérapie*

<sup>163</sup> MA Huestis, AH Sampson, BJ Holicky, JE Henningfield, EJ Cone. Characterization of the absorption phase of marijuana smoking. Clin Pharmacol Ther. 1992 ; 52: 31-41.

<sup>164</sup> Compendium of Pharmaceuticals and Specialties (CPS), Canadian Pharmacists Association, Ottawa, 2003.

<sup>165</sup> MA Huestis, AH Sampson, BJ Holicky, JE Henningfield, EJ Cone. Characterization of the absorption phase of marijuana smoking. Clin Pharmacol Ther. 1992 ; 52: 31-41,

*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**

Il existe peu d'information sur la marijuana administrée par voie orale, sauf pour le dronabinol (Marinol®)<sup>166</sup> administré dans l'huile contenue dans une capsule. Un procédé communément utilisé pour confectionner des biscuits est décrit à la section 1.2.2. Ce procédé libérerait le THC à partir de l'acide tétrahydro-cannabinolique présent. Cette libération d'acide est moins certaine si le matériel végétal est infusé dans de l'eau chaude ou bouillante. 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®. Il semble que 2,5 à 5 mg de THC devraient être contenu dans chaque dose, ce qui à partir du tableau 4, laisserait supposer que 50 mg du matériel végétal de THC à 5 % ou 25 mg à 10 % seraient nécessaires dans les biscuits pour obtenir la dose inférieure.

### **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<sup>167, 168</sup>.

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**

Bien que des progrès pour contrôler les vomissements associés à la chimiothérapie aient été réalisés avec des régimes améliorés d'anciens antiémétiques comme la prochlorperazine et avec l'introduction d'agents plus nouveaux, dont les antagonistes des récepteurs 5 HT<sub>3</sub> (p. ex.: ondansetron, granisetron), la nausée et le vomissement demeurent les principaux problèmes des patients suivant ces traitements<sup>169</sup>. De plus, pour toutes les utilisations médicales de cannabinoïdes, la majeure partie de l'information est disponible par le biais de la nausée et le vomissement causés par les médicaments pour le cancer<sup>170</sup>. De nombreux patients fument également le cannabis pour soulager la nausée et le vomissement associés à la chimiothérapie. Toutefois, plusieurs des études étaient non contrôlées et la plupart des

---

<sup>166</sup> Compendium of Pharmaceuticals and Specialties (CPS), Canadian Pharmacists Association, Ottawa, 2003.

<sup>167</sup> Compendium of Pharmaceuticals and Specialties (CPS), Canadian Pharmacists Association, Ottawa, 2003.

<sup>168</sup> Marinol® U.S monograph Unimed Pharmaceuticals Inc. <http://www.marinol.com/pdf/Marinol.pdf>

<sup>169</sup> RJ Gralla. "Cannabinoids and the control of chemotherapy-induced nausea and vomiting" in Marijuana and Medicine. Eds GG Nahas, KM Sutin, D Harvey,

<sup>170</sup> British Medical Association. Therapeutic uses of cannabis. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, 1997, p 23.

études ont étudié les cannabinoïdes par voie orale, y compris le nabilone et le THC synthétique. Dans certaines études, les cannabinoïdes étaient d'une efficacité égale aux anciens antiémétiques, mais dans certains autres ils se sont révélés moins efficaces. Il n'y a eu aucun essai de cannabinoïdes par voie orale en regard des plus récents antagonistes des récepteurs au 5-HT<sub>3</sub> (par exemple l'ondansetron). De plus, les effets secondaires de ces cannabinoïdes par voie orale, notamment la somnolence, la bouche sèche, les perturbations visuelles et l'ataxie, ont semblé plus importants que ceux associés aux médicaments standards<sup>171</sup>. Une méta-analyse récente<sup>172</sup> quantifiant l'innocuité et l'efficacité a comparé 30 essais cliniques sur le contrôle de la nausée causée par la chimiothérapie, mais aucun essai sur le cannabis fumé n'a été trouvé acceptable pour la comparaison. Les études sur les cannabinoïdes par voie orale, dont 16 pour le nabilone et 13 pour le THC synthétique (dronabinol), les ont trouvés légèrement supérieurs aux antiémétiques conventionnels (plus anciens), par exemple la prochlorperazine et la métoclopramide, et les patients les ont préférés. Cependant, les principales limitations, même pour un usage à court terme, sont les effets secondaires éventuellement sérieux comme la dysphorie, la dépression, la paranoïa et les hallucinations. Pour certains patients, les effets sur l'humeur peuvent suggérer leur utilisation comme adjuvants pour le contrôle des vomissements causés par la chimiothérapie.

Dans une étude comportant quinze patients ayant un sarcome ostéogénique et recevant une chimiothérapie de méthotrexate à forte dose, le THC par voie orale et fumé a été étudié comme antiémétique dans un essai aléatoire contrôlé en double aveugle comportant l'utilisation d'un placebo<sup>173</sup>. Le dosage du THC était de 10mg/m<sup>2</sup> toutes les trois heures et s'il y avait vomissement, 17 mg en fumant. Quatorze des 15 patients ont eu une réduction de la nausée et des vomissements avec le THC comparativement au placebo. Le THC a été considérablement plus efficace que le placebo pour réduire le nombre d'épisodes de vomissement et de haut-le-cœur, le degré de nausée, la durée de la nausée et le volume du vomissement (P < 0,001). Le placebo a présenté une incidence de 72 % de nausée et de vomissement. Lorsque les concentrations de THC dans le plasma ont été mesurées à moins de 5 ng/mL, entre 5,0 et 10,0 ng/mL et plus de 10 ng/mL, les incidences de nausée et de vomissement étaient de 44 %, 21 % et 6 %, respectivement. On a conclu que le THC a des propriétés antiémétiques importantes et que le produit fumé offre des concentrations de THC supérieures.

Dans une étude ouverte à groupe unique, on a administré à 74 patients recevant une variété d'agents chimiothérapeutiques et pour qui les agents antiémétiques avaient échoué, du cannabis sous forme de joints. Seize se sont retirés de l'essai parce qu'ils trouvaient la fumée trop difficile. On a demandé aux 56 autres patients d'évaluer l'efficacité de la marijuana comparativement aux cycles de chimiothérapies précédents. Quarante-quatre sujets (78 %) ont évalué le traitement comme modérément à très efficace (34 %) pour

---

<sup>171</sup> British Medical Association. Therapeutic uses of cannabis. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, 1997.p 23.

<sup>172</sup> MR Tramer, D Carroll, FA Campbell, DJ Reynolds, RA Moore, HJ McQuay. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. BMJ. 2001; 323: 16-21.

<sup>173</sup> AE Chang, DJ Shiling, RC Stillman, NH Goldberg, CA Seipp, I Barofsky, RM Simon, SA Rosenberg. Delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic in cancer patients receiving high-dose methotrexate. A prospective, randomized evaluation. Ann Intern Med. 1979; 91: 819-824.

soulager les symptômes. Les effets secondaires les plus courants étaient l'effet sédatif (88 %), la bouche sèche (77 %) et l'étourdissement (39 %), 13 % des patients n'éprouvant aucun effet secondaire<sup>174</sup>. Une étude canadienne<sup>175</sup> a comparé le THC par voie orale avec la marijuana inhalée dans une expérience avec des cigarettes placebo. La chimiothérapie comprenait des anthracyclines (cisplatine, 60%, doxorubicine, 85% ou cyclophosphamide, 75%) et les résultats ont indiqué un contrôle semblable du vomissement pour les deux traitements au THC, 25 % signalant un contrôle complet. Les patients ont exprimé une préférence semblable pour les deux traitements, l'acceptation du médicament oral étant légèrement supérieure. Les mesures des niveaux dans le plasma n'ont pas montré des niveaux supérieurs de THC ou de métabolites pour la marijuana fumée.

L'âge des patients exposés au cannabis inhalé pour le contrôle du vomissement serait un facteur quant à l'acceptation. Deux études essais dans lesquelles les patients ont continué de vomir malgré le traitement avec le THC par voie orale ont été examinées<sup>176</sup>. Dans une étude, des sujets plus jeunes ont fumé de la marijuana toutes les 3 à 4 heures pendant plusieurs jours et ont donné des niveaux supérieurs de THC dans le plasma par rapport au médicament oral avec un effet anti-vomissement significatif. L'âge moyen était de 24 ans. Dans une autre étude, des résultats négatifs ont été obtenus pour un groupe de sujets plus âgés (âge moyen de 41 ans). Il s'est avéré que le manque d'expérience pour fumer la drogue donnait des niveaux inefficaces dans le plasma<sup>177</sup>.

Une méta-analyse d'études sur des agents antiémétiques avec la marijuana par voie orale et fumée dans sept États américains a été préparée<sup>178</sup>, principalement chez des patients cancéreux suivant un traitement de chimiothérapie. Les conclusions de ces études non contrôlées ont été que la marijuana fumée est efficace à au moins 70 % pour arrêter le vomissement causé par la chimiothérapie et que les patients préfèrent la marijuana fumée par rapport au THC par voie orale (capsules) ou aux antiémétiques traditionnels. Cela est attribué à l'obtention de niveaux sanguins fiables en fumant et peut-être parce que les cannabinoïdes autres que le THC modulent le résultat. Les effets secondaires de la marijuana fumée étaient l'effet sédatif (principalement) et l'étourdissement accompagné d'une « aversion à la fumée ». Les effets secondaires du THC par voie orale documentés comprennent un effet sédatif « extrême », la dysphorie et la désorientation de divers types, et l'« incapacité de garder la pilule ».

---

<sup>174</sup> V Vinciguerra, T Moore, E Brennan. Inhalation marijuana as an antiemetic for cancer chemotherapy. *N Y State J Med.* 1988; 88: 525-527

<sup>175</sup> M Levitt, C Faiman, R Hawks. Randomized double-blind comparison of delta-9 tetrahydrocannabinol (THC) and marijuana as chemotherapy anti-emetics. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1984; 3: 91

<sup>176</sup> LL Iversen. *The science of marijuana*. Oxford University Press, Oxford New York, 2000, p 144

<sup>177</sup> LL Iversen. *The science of marijuana*. Oxford University Press, Oxford New York, 2000, p 144.

<sup>178</sup> R Musty. Meta-analysis of state clinical cancer studies on the efficacy of cannabis. Presentation to the First National Clinical Conference on Cannabis Therapeutics. *Medical marijuana: Science-based Applications*, Iowa City Iowa, 6 au 8 avril 2000.

Le IOM<sup>179</sup> et d'autres comités<sup>180</sup> 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<sup>181</sup> 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<sup>179</sup> indique que, puisqu'il existe maintenant des agents antiémétiques plus efficaces que dans les années 1980 (particulièrement les antagonistes des récepteurs 5 HT<sub>3</sub>), les patients ont moins besoin du THC. Les cannabinoïdes ne sont que des antiémétiques modestes, mais chez certains patients qui réagissent mal aux antiémétiques utilisés actuellement, ils pourraient être efficaces, ou ils pourraient être plus efficaces en combinaison avec un nouveau médicament.

La relation du « high » ou de l'euphorie de la marijuana par rapport à la durée de l'effet anti-vomissement n'a pas été évaluée correctement. Alors que certaines personnes qui ont parlé à l'équipe de l'étude du IOM ont décrit des effets de la marijuana améliorant l'humeur et réduisant l'anxiété comme contribution positive à l'effet antiémétique de la marijuana, dans une étude, 25 % des patients ont été incapables de tolérer la marijuana fumée à cause de l'irritation<sup>179</sup>. Certains chercheurs suggèrent que les patients plus âgés peuvent être moins tolérants au « high » de la marijuana que les plus jeunes parce que les plus jeunes ont peut-être déjà fumé de la marijuana pour se détendre. Dans l'ensemble, les effets engendrés par la marijuana administrée par voie orale et fumée sont semblables mais il y a des différences. Par exemple, dans les recherches avec des fumeurs de marijuana expérimentés, les sujets ont signalé que la marijuana les faisait se sentir « serein », alors que des doses comparables de THC par voie orale ne donnaient pas ce résultat. Ces différences peuvent être attribuables aux voies d'administration différentes du THC ainsi qu'au mélange différent de cannabinoïdes du plant de marijuana. Ces influences n'ont pas été étudiées.

#### **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**

Le rapport du IOM suivant l'examen du traitement du syndrome cachectique du SIDA et du cancer terminal conclut que les effets des cannabinoïdes sont prometteurs pour traiter le

---

<sup>179</sup> National Academy of Sciences, Institute of Medicine (IOM) Marijuana and medicine: Assessing the science base. National Academy Press, Washington, D.C., 1999, p 4.17.

<sup>180</sup> 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>.

<sup>181</sup> British Medical Association. Therapeutic uses of cannabis. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, 1997. p27

syndrome cachectique des patients souffrant du SIDA<sup>182</sup>. La nausée, la perte d'appétit, la douleur et l'anxiété sont des affections de ce syndrome pouvant être atténuées par la marihuana.

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

Les approches actuelles au traitement pour le syndrome cachectique accompagnant le VIH comprennent les suppléments nutritionnels, les médicaments stimulant l'appétit, la testostérone, les analogues de la testostérone et d'autres stéroïdes anabolisants et l'hormone de croissance<sup>183</sup>.

Les rapports selon lesquels la marihuana est bénéfique pour les patients ayant le SIDA souffrant du syndrome cachectique sont anecdotiques, bien qu'elle semble très populaire chez ces patients<sup>184</sup>. Il y a eu des études en laboratoire avec des sujets en santé qui confirment un effet stimulant sur l'appétit de la marihuana fumée accompagnée d'une augmentations de la consommation d'aliments et du poids corporel<sup>185,186</sup>. 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<sup>187</sup>. Il n'y a toutefois aucun essai clinique de la drogue fumée pour cette indication<sup>188</sup>.

Le THC synthétique (dronabinol) par voie orale administré en capsules (Marinol®) a été approuvé pour cette indication et il y a plusieurs essais cliniques<sup>189</sup>. La monographie du Marinol résume un essai aléatoire en double aveugle contrôlé par placebo comportant 139 patients<sup>190</sup> 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

---

<sup>182</sup> National Academy of Sciences, Institute of Medicine (IOM) Marihuana and medicine: Assessing the science base. National Academy Press, Washington, D.C., 1999, p4.22

<sup>183</sup> 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](http://www.ama-assn.org/ama/pub/article/2036-6124.html#major_proposed_medical_uses)

<sup>184</sup> L Grinspoon, JB Bakalar Marijuana the forbidden medicine, Yale University Press, Newhaven, 1993.

<sup>185</sup> RD Mattes, K Engelman, LM Shaw, MA Elsohly. Cannabinoids and appetite stimulation. Pharmacol Biochem Behav. 1994; 49: 187-195.

<sup>186</sup> RW Foltin, MW Fischman, MF Byrne. Effects of smoked marijuana on food intake and body weight of humans living in a residential laboratory. Appetite. 1988; 11: 1-14.

<sup>187</sup> RW Foltin, MW Fischman, MF Byrne. Effects of smoked marijuana on food intake and body weight of humans living in a residential laboratory. Appetite. 1988; 11: 1-14.

<sup>188</sup> National Academy of Sciences, Institute of Medicine (IOM) Marihuana and medicine: Assessing the science base. National Academy Press, Washington, D.C., 1999 p4.19

<sup>189</sup> Compendium of Pharmaceuticals and Specialties (CPS), Canadian Pharmacists Association, Ottawa, 2003.

<sup>190</sup> JA Beal, R Olson, L Laubenstein, JO Morales, P Bellman, B Yangco, L Lefkowitz, TF Plasse, KV Shepard. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. J Pain Symptom Management, 1995; 10: 89-97.

nausées. Après les six semaines, les patients ont pu continuer de recevoir du dronabinol et l'appétit a continué de s'améliorer.

Une étude aléatoire ouverte a comparé le dronabinol 2,5 mg deux fois par jour et l'acétate de megestrol (250 ou 750 mg par jour) seuls et en combinaison sur 12 semaines chez 52 patients souffrant du syndrome cachectique causé par le VIH<sup>191</sup>. Le dronabinol seul, ou en combinaison avec 250 mg de megestrol, n'a pas été associé à un gain de poids, qui a été significatif avec le megestrol à forte dose. Les effets secondaires du traitement au THC comprenaient des événements du SNC comme l'euphorie, la confusion et les hallucinations. Les valeurs pharmacocinétiques (profil plasmatique sur 24 heures après la dose à deux semaines de traitement) ont montré une grande variation selon les patients, les concentrations de THC de pointe variant de 0,58 à 12,48 ng/mL et le niveau du 11-hydroxy THC, qui était de 2 à 4 fois celui du THC parent, allant de 0,52 à 37,5 ng/mL.

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<sup>192</sup>. 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. Le THC par voie orale (dronabinol) est le seul cannabinoïde examiné pour le traitement de la cachexie chez les cancéreux et il a été démontré qu'il améliore l'appétit et l'alimentation à partir d'observations pendant l'étude de l'effet anti-nausée<sup>193,194</sup>. 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<sup>195,196,197</sup>. Un gain de poids modeste a été obtenu avec une dose plus forte de

---

<sup>191</sup> JG Timpone, DJ Wright, N LI, MJ Egorin, ME Enama, J Mayers, G Galetto and the DATRI 004 study group. The safety and pharmacokinetics of single-agent and combination therapy with megestrol acetate and dronabinol for the treatment of HIV wasting syndrome. Dans *Marihuana and Medicine*, Eds GG Nahas, KM Sutin, D Harvey, S Agurell, Humana Press, 1999. pp 701-716.

<sup>192</sup> National Academy of Sciences, Institute of Medicine (IOM) *Marihuana and medicine: Assessing the science base*. National Academy Press, Washington, D.C., 1999 p4

<sup>193</sup> H Ekert, KD Waters, IH Jurk, J Mobilla, F Loughnan. Amelioration of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting by delta-9-tetrahydrocannabinol. *Med J Aust*. 1979;2:657-659.

<sup>194</sup> SE Sallan, C Cronin, M Zelen, NE Zinberg. Antiemetics in patients receiving chemotherapy for cancer: a randomized comparison of delta-9-tetrahydrocannabinol and prochlorperazine. *N Engl J Med*. 1980;302:135-138.

<sup>195</sup> TF Plasse, RW Gorter, SH Krasnow, M Lane, KV Shepard, RG Wadleigh. Recent clinical experience with dronabinol. *Pharmacol Biochem Behav*. 1991;40: 695-700

<sup>196</sup> R Wadleigh, GM Spaulding, B Lumbersky, *et al*. Dronabinol enhancement of appetite in cancer patients. *Proc Am Soc Oncol*. 1990; 9: 331.

<sup>197</sup> K Nelson, D Walsh, P Deeter, F Sheehan. A phase II study of delta-9-tetrahydrocannabinol for appetite stimulation in cancer-associated anorexia. *J Palliative Care*. 1994; 10: 14-18.



dronabinol (5 mg 3 fois par jour), mais les effets secondaires sur le SNC, étourdissement et somnolence ont limité le traitement<sup>198</sup>. 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)<sup>199</sup>.

#### 4.2.3 Anorexie mentale

L'anorexie mentale est une autre maladie entraînant une perte de poids pouvant être mortelle. Un seul rapport publié porte sur une étude aléatoire de THC par voie orale<sup>200</sup> qui 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<sup>201</sup> et le IOM<sup>202</sup> concluent que la marijuana n'est probablement pas indiquée pour ce type de patients. Toutefois, la marijuana fumée n'a pas été étudiée et plus de travail s'avère nécessaire pour tirer des conclusions sur le traitement de l'anorexie mentale.

### 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<sup>203, 204,205</sup>. De même, des expériences avec des animaux ont montré que les cannabinoïdes affectent le cortex moteur du cerveau pouvant influencer l'hypertonie spastique<sup>206</sup>.

#### 4.3.1 Sclérose en plaques

---

<sup>198</sup> W Regelson, JR Butler J., Schulz 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;763-776.

<sup>199</sup> National Academy of Sciences, Institute of Medicine (IOM) *Marijuana and medicine: Assessing the science base*. National Academy Press, Washington, D.C., 1999 p 4.21

<sup>200</sup> H Gross, MH Egbert, VB Faden, SC Godberg, WH Kaye, ED Caine, R Hawks, NE Zinberg. A double-blind trial of delta-9-THC in primary anorexia nervosa. *J Clin Psychopharmacology*, 1983; 3: 165-171.

<sup>201</sup> British Medical Association. *Therapeutic uses of cannabis*. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, 1997. p 46

<sup>202</sup> National Academy of Sciences, Institute of Medicine (IOM) *Marijuana and medicine: Assessing the science base*. National Academy Press, Washington, D.C., 1999 p 4.21.

<sup>203</sup> 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](http://www.ama-assn.org/ama/pub/article/2036-6124.html#major_proposed_medical_uses) p 10.

<sup>204</sup> British Medical Association. *Therapeutic uses of cannabis*. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, 1997. p 30.

<sup>205</sup> National Academy of Sciences, Institute of Medicine (IOM) *Marijuana and medicine: Assessing the science base*. National Academy Press, Washington, D.C., 1999 p 4.23

<sup>206</sup> P Consroe. Clinical and experimental reports of marijuana and cannabinoids in spastic disorders. In *Marijuana and Medicine*. Eds. GG Nahas, KM Sutin, D Harvey, S Agurell, Humana Press, Totowa, N.J., 1999, chapitre 52, pp 611-617.

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<sup>207</sup>. Jusqu'à 4 % des patients souffrant de sclérose en plaques au Royaume-Uni fument déjà du cannabis pour soulager les symptômes<sup>208</sup>. 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<sup>209</sup> que le cannabis était utilisé pour améliorer les symptômes.

Il y a eu trois essais cliniques pour examiner l'effet des cannabinoïdes par voie orale (dronabinol, Marinol®) auprès de 30 patients souffrant de sclérose en plaques. Dans un essai clinique ouvert de 5 à 15 mg de THC par voie orale toutes les six heures avec huit patients souffrant de sclérose en plaques<sup>210</sup>, cinq patients ont signalé une amélioration subjective de la coordination motrice et chez deux patients, les tremblements se sont objectivement améliorés. Une étude en double aveugle contrôlée par placebo de doses uniques de 5 et 10 mg de THC administrées à neuf patients a permis de constater une amélioration de l'hypertonie spastique d'après les évaluations des examinateurs<sup>211</sup>. Un essai en double aveugle contrôlé par placebo d'augmentation de la dose de 2,5 à 15 mg de THC par voie orale une ou deux fois par jour pendant cinq jours chez 13 patients souffrant de sclérose en plaques a permis de constater une amélioration subjective de l'hypertonie spastique à des doses de 7,5 mg ou plus, mais aucun changement des mesures objectives de l'hypertonie spastique ou de la faiblesse n'a été observé<sup>212</sup>. Dans une étude contrôlée par placebo du cannabinoïde synthétique nabilone administré à un patient souffrant de sclérose en plaques, le patient a signalé un meilleur bien-être, une nycturie moins fréquente et une sévérité réduite de l'hypertonie spastique musculaire pendant la phase du nabilone<sup>213</sup>. Dans un essai en double aveugle contrôlé par placebo<sup>214</sup> de cannabis fumé (une seule cigarette de 1,54 % de THC), le contrôle postural a été mesuré chez 10 patients souffrant de sclérose en plaques et 10 sujets du groupe de contrôle. La posture et l'équilibre étaient défailants chez tous les sujets, mais cet effet était supérieur chez les patients souffrant de sclérose en plaques. Certains patients ont signalé une amélioration subjective et l'expérience du « high » de la marijuana.

#### 4.3.2 Traumatisme médullaire

---

<sup>207</sup> P Consroe, SR Snider: Therapeutic potential of cannabinoids in neurological disorders, in: R Mechoulam (ed.) Marijuana/Cannabinoids as therapeutic agents. 1986, CRC Press, Boca Raton, FL, 21-49.

<sup>208</sup> LL Iversen. The science of marijuana. Oxford University Press, Oxford New York, 2000 p 157

<sup>209</sup> 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):44-8

<sup>210</sup> DB Clifford. Tetrahydrocannabinol for tremor in multiple sclerosis. Ann Neurol. 1983;13 :669-671.

<sup>211</sup> DJ Petro, C Ellenberger Jr. Treatment of human spasticity with delta 9-tetrahydrocannabinol. J Clin Pharmacol. 1981; 21(8-9 Suppl): 413S-416S.

<sup>212</sup> JT Ungerleider, TA Andrysiak, L Fairbanks, GW Ellison, LW Myers. Delta-9-THC in the treatment of spasticity associated with multiple sclerosis. Adv. Alcohol Subst Abuse, 1987; 7: 39-50.

<sup>213</sup> CN Martyn, LS Illis, J Thom. Nabilone in the treatment of multiple sclerosis. Lancet, 195, 345: 579

<sup>214</sup> HS Greenberg, SA Werness, JE Pugh, RO Andrus, DJ Anderson, EF Domino. Short-term effects of smoking marijuana on balance in patients with multiple sclerosis and normal volunteers. Clin Pharmacol Ther. 1994; 5: 324-328.

Les patients survivant à un traumatisme médullaire sont habituellement jeunes (60 % ont moins de 35 ans)<sup>215</sup> 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. Dans une enquête, 10 patients ayant divers problèmes associés à un traumatisme médullaire ont répondu concernant les effets du cannabis<sup>216</sup>. Cinq patients ont mentionné une amélioration de l'hypertonie spastique et des maux de tête et quatre patients sur neuf ont signalé une amélioration de la douleur du membre fantôme alors que deux sur dix ont indiqué une aggravation de la rétention urinaire. Un questionnaire contenant les réponses de 24 des 48 patients souffrant d'un traumatisme médullaire qui ont consommé du cannabis indique que 22 patients ont constaté une diminution de l'hypertonie spastique<sup>217</sup>. Dans une étude plus importante par courrier<sup>218</sup> auprès de 106 patients souffrant d'un traumatisme médullaire, 90 % ont indiqué que la marijuana a aidé à contrôler les symptômes de spasmes musculaires dans les membres et a également amélioré la fonction urinaire.

Il existe peu de rapports cliniques sur l'utilisation de cannabinoïdes avec ce type de patients. Il y a un rapport de soulagement des spasmes d'un seul patient souffrant d'un traumatisme médullaire<sup>219</sup>. Une autre étude aléatoire en double aveugle d'un patient a permis de comparer 5 mg de THC par voie orale, la codéine par voie orale (50 mg) et un placebo<sup>220</sup>. Chaque traitement a été administré 18 fois sur une période de cinq mois pendant que le patient était également traité avec le baclofen et le clonazepam. Le THC a engendré des effets antispasmodiques et analgésiques, alors que la codéine ne faisait que soulager la douleur. Un résumé<sup>221</sup> signale une étude aléatoire en double aveugle contrôlée par placebo de THC par voie orale (35 mg) dans laquelle deux des cinq patients paraplégiques ont décrit des améliorations de l'anaclose et de la résistance au réflexe myotatique. Une étude pilote<sup>222</sup> sur deux patients souffrant d'hypertonie spastique causée organiquement a permis de comparer des doses multiples de THC par voie orale (dronabinol, Marinol<sup>®</sup>) de 10 et 15 mg et des suppositoires d'hémisuccinate (2,5 et 5 mg) sur 24 heures. Des améliorations objectives de l'hypertonie spastique, de la rigidité et de la douleur ont été constatées, mais aucune différence de l'humeur, de la capacité de concentration ou de la fonction cardiovasculaire n'a été constatée après l'administration

---

<sup>215</sup> National Academy of Sciences, Institute of Medicine (IOM) Marijuana and medicine: Assessing the science base. National Academy Press, Washington, D.C., 1999 p 4.28

<sup>216</sup> M Dunn, R Davis. The perceived effects of marijuana on spinal cord injured males. Paraplegia, 1974; 12: 175

<sup>217</sup> J Malec, RF Harvey, JJ Cayner. Cannabis effect on spasticity in spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil. 1982; 63: 116-118.

<sup>218</sup> P Consroe, 1998, reported in LL Iversen. The science of marijuana. Oxford University Press, Oxford New York, 2000, p 163

<sup>219</sup> DJ Petro. Marijuana as a therapeutic agent for muscle spasm or spasticity. Psychosomatics. 1980; 21: 81-85.

<sup>220</sup> M Maurer, V Henn, A Dittrich, A Hofmann. Delta-9-tetrahydrocannabinol shows antispastic and analgesic effects in a single case double-blind trial. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 1990; 240: 1-4.

<sup>221</sup> WC Hanigan, R Destree, XT Troung. The effect of delta-9-tetrahydrocannabinol for the treatment of human spasticity. Clin Pharmacol Therap, 1986; 198: Abstract B45.

<sup>222</sup> R Brenneisen, A Egli, MA Elsohly, V Henn, Y Spiess. The effect of orally and rectally administered delta 9-tetrahydrocannabinol on spasticity: a pilot study with 2 patients. Int J Clin Pharmacol Ther. 1996; 34:

du THC. La biodisponibilité du THC de l'administration rectale semble deux fois plus élevée que pour la posologie orale.

#### 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<sup>223</sup> (en particulier, le CBD semble avoir des propriétés anticonvulsives sans être psychoactives<sup>224</sup>), il n'existe que des rapports anecdotiques et de cas individuels selon lesquels la marijuana permet de contrôler les crises des épileptiques. Dans un rapport sur un seul cas<sup>225</sup> et deux rapports anecdotiques, les patients ayant des crises généralisées, partielles ou des états d'absence ont semblé s'améliorer en fumant du cannabis, permettant dans un cas la réduction de la dose du médicament standard.<sup>226</sup> Toutefois, dans un autre cas, fumer du cannabis peut avoir causé des convulsions<sup>227</sup>. Il existe une seule étude épidémiologique<sup>228</sup> auprès de 308 patients admis à l'hôpital après la première crise, comparativement à 294 patients du groupe de contrôle, indiquant qu'il y a une faible preuve que la marijuana peut être un facteur de protection contre les crises chez les hommes mais non chez les femmes.

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. Deux études<sup>229, 230</sup> (disponibles seulement sous forme de résumé) totalisant 22 patients épileptiques n'ont indiqué aucun effet significatif sur la fréquence des crises avec le CBD par voie orale (200 à 300 mg par jour) par rapport au placebo. Un autre essai contrôlé par placebo en double aveugle comportant 15 patients épileptiques qui n'étaient pas contrôlés adéquatement avec les anticonvulsifs conventionnels a permis de constater que l'ajout du CBD par voie orale (200 à 300 mg par jour) aux médicaments réguliers des patients pendant 4,5 mois a amélioré le contrôle chez sept des huit patients prenant du CBD, la somnolence étant un effet secondaire chez quatre patients<sup>231</sup>.

#### 4.5 Douleur

---

<sup>223</sup> P Consroe, R Sandyk. 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.

<sup>224</sup> LE Hollister. Health aspects of cannabis. *Pharmacol Rev.* 1986; 38: 1-20.

<sup>225</sup> PF Consroe, GC Wood, H Buchsbaum. Anticonvulsant nature of marijuana smoking. *JAMA.* 1975; 234: 306-307.

<sup>226</sup> L Grinspoon, JB Bakalar *Marijuana the forbidden medicine*, Yale University Press, Newhaven, 1993.

<sup>227</sup> MH Keeler, CB Reifler. Grand mal convulsions subsequent to marijuana use. Case report. *Dis Nerv Syst.* 1967 ; 28 (7 Pt 1):474-475.

<sup>228</sup> SKC NG, JCM Brust, WA Hauser, M Susser. Illicit drug use and the risk of new-onset seizures. *Amer J Epidem.* 1990; 132: 47-57.

<sup>229</sup> FR Ames, S Cridland. Anticonvulsant effect of cannabidiol. *S Afr Med J.* 1986; 69:14.

<sup>230</sup> B Trembly, M Sherman. Double-blind clinical study of cannabidiol as a secondary anticonvulsant. Presented at Conference on cannabis and cannabinoids, Kolymari, 1990, cited in *British Medical Association. Therapeutic uses of cannabis.* Harwood Academic Publishers, Amsterdam, 1997.p51

<sup>231</sup> JM Cunha, EA Carlini, AE Pereira, OL Ramos, C Pimentel, R Gagliardi, WL Sanvito, N Lander, R Mechoulam. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology.* 1980; 2: 175-85.

Bien qu'il existe une variété d'agents analgésiques pour contrôler la douleur, de nombreux patients souffrent encore d'une douleur incurable. Un sondage téléphonique sur l'usage de la marijuana dans la population canadienne générale<sup>232</sup> ayant obtenu un taux de réponse de 67,4 %, un échantillon pondéré de répondants de 1,9 % a indiqué avoir utilisé la marijuana pour une raison médicale l'année précédant le sondage, dans 85 % des cas pour la douleur et la nausée.

Il n'existe aucun essai clinique contrôlé de la marijuana fumée pour le traitement de la douleur. Un rapport<sup>233</sup> portant sur trois patients souffrant d'une douleur sévère (un ayant une tumeur au cerveau), non contrôlée avec les opiacés, et un patient souffrant de migraine indique qu'ils ont constaté un soulagement dans tous les cas, sans « high ». Un autre rapport indique le soulagement de la douleur arthritique rhumatoïde ainsi que des spasmes et de la dépression<sup>234</sup>. C'est quelque peu semblable au soulagement des spasmes musculaires pénibles grâce au cannabis fumé signalé par un patient souffrant de sclérose en plaque et un autre d'un traumatisme médullaire<sup>235</sup>. Une étude canadienne<sup>236</sup> a porté sur 15 patients (10 hommes) qui se traitaient eux-mêmes avec le cannabis pour la douleur occasionnée par une variété de syndromes, allant de la pancréatite chronique à la sclérose en plaques, la moitié souffrant d'une douleur musculosquelettique, y compris deux patients souffrant d'arthrite rhumatoïde et quatre de maux de dos sévères. Tous les patients ont fumé du cannabis, 10 dans des joints, trois dans une pipe et deux sous les deux formes. De plus, deux patients ont mangé le cannabis et un l'a pris dans du thé. Le dosage était catégorisé en deux groupes: le soir (7) et le jour (8), la dose médiane en soirée étant de 8 bouffées (ordre de 2 à 8) et celle du jour étant de trois bouffées (entre 2 et 8), et une à une fréquence de 1 à 16 fois par jours, mais la dose la plus courante était d'un joint par jour, en une seule dose ou divisé. Douze patients ont indiqué une amélioration de la douleur et de l'humeur, et 11 ont indiqué une amélioration du sommeil. Peu d'information se dégage d'une telle étude concernant la teneur et la dose, mais l'expérience du « high » est associée à la taille de chaque dose.

#### 4.5.1 Douleur du cancer

Il y a deux études contrôlées en double aveugle sur le THC par voie orale (dronabinol) pour la douleur du cancer. La première<sup>237</sup> 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<sup>238</sup> contrôlée par placebo a comparé 10 et 20 mg de THC par voie orale

---

<sup>232</sup> AC Osborne, RG Smart, EM Adlaf Self-reported medical use of marijuana: a survey of the general population. *Can Med Assoc J* 2000;162: 1685-1686.

<sup>233</sup> L Grinspoon, JB Bakalar Marijuana the forbidden medicine, Yale University Press, Newhaven, 1993.

<sup>234</sup> LL Iversen. The science of marijuana. Oxford University Press, Oxford New York, 2000 p 155

<sup>235</sup> Petro DJ. Marijuana as a therapeutic agent for muscle spasm or spasticity. *Psychosomatics*. 1980; 21: 81- 85.

<sup>236</sup> M Ware, A Gamsa, J Persson, M-A Fitzcharles. Cannabis for chronic pain: case series and implications. *Pain Res Manage*, 2002; 7: 95-99.

<sup>237</sup> R Noyes Jr, SF Brunk, DA Baram, A Canter. Analgesic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol. *J Clin Pharmacol*. 1975; 15: 139-143.

<sup>238</sup> R Noyes Jr, SF Brunk, DA Avery, AC Canter. The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clin Pharmacol Ther*. 1975; 18: 84-89.

avec 60 et 120 mg de codéine chez 35 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 qui en empêcheraient l'usage thérapeutique, y compris la somnolence, l'étourdissement, l'ataxie et une vision brouillée. Une anxiété extrême alarmante a également été observée à cette dose et 5 des 36 patients ont été retirés de l'étude. Ce résultat du profil d'effets secondaires est confirmé par un rapport concernant un analogue synthétique du THC vérifié également par des essais contrôlés<sup>239</sup> et, 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 (0,22mg/Kg et 0,44 mg/Kg) a été administré à des patients subissant une extraction dentaire<sup>240</sup> et 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 et 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<sup>241</sup>.

À partir des études sur les récepteurs, il semble que les cannabinoïdes pourraient être d'utiles adjuvants pour l'analgésie aux opiacés<sup>242</sup>. De plus, plusieurs rapports d'amélioration de la douleur du membre fantôme ont été documentés par des patients prenant du cannabis<sup>243</sup>.

Certains rapports<sup>244 245</sup>, indiquent que la marijuana peut améliorer plus d'un symptôme de certaines des maladies traitées. Par exemple, l'hypertonie spastique est habituellement douloureuse et le THC pourrait être efficace.

---

<sup>239</sup> M Staquet, C Gantt, D Machin. Effect of a nitrogen analog of tetrahydrocannabinol on cancer pain. Clin Pharmacol Ther. 1978; 23: 397-401.

<sup>240</sup> D Raft, J Gregg, J Ghia, L Harris. Effects of intravenous tetrahydrocannabinol on experimental and surgical pain. Psychological correlates of the analgesic response. Clin Pharmacol Ther. 1977; 21: 26-33.

<sup>241</sup> P Lindstrom, U.Lindblom, LBoreus. Lack of effect of cannabidiol in sustained neuropathia. , presented at Marijuana International Conference, Melbourne, 1987, cited from British Medical Association. Therapeutic uses of cannabis. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, 1997. p 43.

<sup>242</sup> National Academy of Sciences, Institute of Medicine (IOM) Marijuana and medicine: Assessing the science base. National Academy Press, Washington, D.C., 1999 p 4.8.

<sup>243</sup> British Medical Association. Therapeutic uses of cannabis. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, 1997. p 43.

<sup>244</sup> LL Iversen. The science of marijuana. Oxford University Press, Oxford New York, 2000, p 157

<sup>245</sup> British Medical Association. Therapeutic uses of cannabis. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, 1997.

Une méta-analyse de tous les essais de cannabinoïdes a été entreprise<sup>246</sup>. Aucun essai n'a testé le cannabis, mais plusieurs cannabinoïdes ont été étudiés dans 20 essais contrôlés aléatoires identifiés, dont 11 ont été exclus. Des 9 essais retenus (222 patients) 5 avaient trait à la douleur du cancer, 2 à la douleur bénigne chronique et 2 à la douleur postopératoire aiguë. La conclusion a été 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.

#### 4.6 Autres maladies et symptômes

Il y a d'autres maladies et symptômes pour lesquels certains prétendent que la marijuana présente des avantages éventuels. Ces maladies et symptômes comprennent les troubles du mouvement, le glaucome, l'asthme, l'hypertension, les troubles de l'humeur et les troubles psychiatriques.

##### 4.6.1 Troubles du mouvement

Les troubles du mouvement considérés le plus souvent pour la thérapie avec la marijuana ou des cannabinoïdes sont la dystonie, la maladie de Huntington, la maladie de Parkinson et le syndrome de Tourette. Un document récent traite du rôle du système des cannabinoïdes endogènes qui semblent être liés inextricablement à la physiologie normale, plus particulièrement dans le contrôle du mouvement, la formation des souvenirs et le contrôle de l'appétit. Le système peut être impliqué dans la pathologie de plusieurs maladies neurologiques et la documentation examine les progrès récents dans la compréhension de la contribution des endocannabinoïdes à la pathologie et vers la conception d'une thérapie pour la maladie de Huntington, la maladie de Parkinson et les tremblements<sup>247</sup>.

Les troubles du mouvement sont souvent exacerbés transitoirement par le stress et l'activité, et améliorés par les facteurs qui réduisent le stress. C'est d'un intérêt particulier parce que, pour de nombreuses personnes, la marijuana réduit l'anxiété.

**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<sup>248</sup> d'un cannabinoïde par voie orale. Le CBD, administré à cinq patients dystoniques par 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 il y a eu 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

---

<sup>246</sup> FA Campbell, MR Tramer, D Carroll, DJ Reynolds, RA Moore, HJ McQuay. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *BMJ*. 2001; 323: 13-16.

<sup>247</sup> M Glass. The role of cannabinoids in neurodegenerative diseases. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001; 25: 743-65

<sup>248</sup> P Consroe, R Sandyk, SR Snider. Open label evaluation of cannabidiol in dystonic movement disorders. *Int J Neurosci*. 1986; 30: 277-82.

aveugle contrôlée par placebo sur un cannabinoïde synthétique (nabulone) n'a montré aucune réduction significative de la dystonie<sup>249</sup>.

4.6.1.2 Maladie de Huntington: Un essai en double aveugle contrôlé par placebo de CBD par voie orale (10mg/kg par jour) administré à 15 patients souffrant de la maladie de Huntington n'a montré aucun effet bénéfique du traitement<sup>250</sup>.

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<sup>251</sup> 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 chez ces patients<sup>252</sup>.

4.6.1.4 Syndrome de Tourette. Des rapports cliniques portant sur quatre cas indiquent que l'usage de la marijuana fumée peut réduire les tics chez les patients souffrant du syndrome de Tourette<sup>253</sup>. 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<sup>254</sup>. Il y a eu 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. Les évaluations objectives ont 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<sup>255</sup>. 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

---

<sup>249</sup> SH Fox, M Kellett, AP Moore, AR Crossman, JM Brotchie. 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

<sup>250</sup> P Consroe, J Laguna, J Allender, S Snider, L Stern, R Sandyk, K Kennedy, K Schram. Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease. *Pharmacol Biochem Behav.* 1991; 40: 701-8.

<sup>251</sup> JP Frankel, A Hughes, AJ Lees, GM Stern. Marijuana for parkinsonian tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1990; 53: 436.

<sup>252</sup> KA Sieradzan, SH Fox, M Hill, JP Dick, AR Crossman, JM Brotchie. Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: a pilot study. *Neurology.* 2001; 57: 2108-11.

<sup>253</sup> National Academy of Sciences, Institute of Medicine (IOM) Marijuana and medicine: Assessing the science base. National Academy Press, Washington, D.C., 1999, p4.32.

<sup>254</sup> R Sandyk, G Awerbuch. Marijuana and Tourette's syndrome. *J Clin Psychopharmacol.* 1988; 8: 444-445.

<sup>255</sup> KR Muller-Vahl, U Schneider, A Koblenz, M Jobges, H Kolbe, T Daldrup, HM Emrich. Treatment of Tourette's syndrome with Delta 9-THC: a randomized crossover trial. *Pharmacopsychiatry.* 2002; 35: 57-61.



mg) n'ont causé aucune déficience cognitive mesurée par des tests objectifs chez 12 patients souffrant du syndrome de Tourette<sup>256</sup>.

#### 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<sup>257</sup>. Une étude pilote ouverte<sup>258</sup> comportant 11 patients souffrant du glaucome sur de la marijuana fumée à 1, 2 et 4 % de THC et sur 15 mg de THC par voie orale a permis de constater une réduction de 30 % de la pression intra-oculaire chez sept patients et aucun effet chez quatre autres. Une étude a amené 20 ophtalmologistes à participer à un programme d'accès par compassion au cannabis pour traiter des patients souffrant de glaucome<sup>259</sup>. Toutefois, seulement neuf patients ont été inscrits pour recevoir du THC par voie orale ou fumer de la marijuana en plus de leurs médicaments. Bien qu'une diminution initiale de la pression intra-oculaire ait été observée chez tous les patients, la diminution n'a pas été soutenue et, pour diverses raisons, tous les patients ont choisi de cesser le traitement entre un et neuf mois. Il y a un rapport anecdotique de 2 patients souffrant de glaucome qui ont obtenu un soulagement de la pression intra-oculaire et un allègement des symptômes en fumant de la marijuana<sup>260</sup>.

Un essai en double aveugle contrôlé par placebo de marijuana fumée, à une teneur de 2 % de THC par 18 patients souffrant de glaucome hétérogène a montré une réduction significative de la pression intra-oculaire, mais accompagnée d'effets secondaires inacceptables dont l'hypotension, des palpitations et des effets psychotropes<sup>261</sup>. Une autre étude avec plus de 300 sujets<sup>262</sup> ayant une pression intra-oculaire normale et une pression élevée indique que la marijuana entraîne une réduction moyenne de 25 % de la pression intra-oculaire qui dure de trois à quatre heures. Toutefois, pour prévenir le dommage de la rétine et du disque du nerf optique causé par le glaucome, la pression intra-oculaire doit être réduite 24 heures par jour, de sorte que les patients auraient dû fumer six à dix fois par jour pour maintenir une réduction continue de la pression intra-oculaire. 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 »<sup>263</sup>. Toutefois, d'autres spécialistes indiquent que la

---

<sup>256</sup> KR Muller-Vahl, A Koblenz, M Jobges, H Kolbe, HM Emrich, U Schneider. Influence of treatment of Tourette's syndrome with delta-9-THC on neuropsychological performance. *Pharmacopsychiatry*. 2001; 34: 19-24.

<sup>257</sup> British Medical Association. Therapeutic uses of cannabis. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, 1997. p55.

<sup>258</sup> RS Hepler, IM Frank, R Petrus. Ocular effects of marijuana smoking. In eds. M C Braude, S Szara, *The Pharmacology of marijuana*. Raven Press, New York, 1976, pp815-824

<sup>259</sup> AJ Flach. Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in the treatment of end-stage open-angle glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2002;100:215-22

<sup>260</sup> L Grinspoon, JB Bakalar *Marijuana the forbidden medicine*, Yale University Press, Newhaven, 1993.

<sup>261</sup> JC Merritt, WJ Crawford, PC Alexander, AL Anduze, SS Gelbart. Effect of marijuana on intraocular and blood pressure in glaucoma. *Ophthalmology*. 1980; 87: 222-8.

<sup>262</sup> LL Iversen. *The science of marijuana*. Oxford University Press, Oxford New York, 2000 p165.

<sup>263</sup> K Green. Marijuana smoking vs cannabinoids for glaucoma therapy. *Arch Ophthalmol* 1998; 111: 1433-1437.

recherche avec les cannabinoïdes et la découverte de récepteurs oculaires de cannabinoïde pourrait conduire à de meilleurs agents de traitement du glaucome<sup>264</sup>.

#### 4.6.3 Asthme

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 entre la marijuana et l'isoprénaline<sup>265</sup>. Cependant, la tolérance à cet effet s'est développée après plusieurs semaines<sup>266</sup>.

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<sup>267</sup>. 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. Ainsi, la BMA indique que la fumée de cannabis pour l'asthme « n'est pas une option thérapeutique à cause des effets nocifs de la fumée »<sup>268</sup>.

#### 4.6.4 Hypertension

Les cannabinoïdes causent l'hypotension orthostatique, mais la tolérance aux effets cardio-vasculaires se développe rapidement et, avec les autres effets nocifs, cela empêcherait de les considérer pour le traitement de l'hypertension à long terme<sup>269</sup>.

#### 4.6.5 Troubles de l'humeur

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<sup>270</sup>. Cet usage est surtout 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

---

<sup>264</sup> T Jarvinen, DW Pate, K Laine. Cannabinoids in the treatment of glaucoma. *Pharmacol Ther* 2002; 95: 203-220.

<sup>265</sup> DP Tashkin, BNJ Shapiro, IM Frank. Acute effects of marijuana on airway dynamics in spontaneous and experimentally produced bronchial asthma. In *The pharmacology of marijuana*. eds. MC Braude, S Szara, Raven Press, New York, 1976.

<sup>266</sup> DP Tashkin, BJ Shapiro, EY Lee, CE Harper. Subacute effects of heavy marijuana smoking on pulmonary function in healthy men. *New Eng J Med*, 1976; 294: 125-129

<sup>267</sup> L Vachon, P Mikus, W Morrissey, M Fitzgerald, E Gaenser. Bronchial effects of marijuana smoke in asthma. In *The pharmacology of marijuana*. eds. MC Braude, S Szara, Raven Press, New York, 1976.

<sup>268</sup> British Medical Association. *Therapeutic uses of cannabis*. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, 1997. p 60.

<sup>269</sup> British Medical Association. *Therapeutic uses of cannabis*. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, 1997. p 64

<sup>270</sup> LL Iversen. *The science of marijuana*. Oxford University Press, Oxford New York, 2000 p 172

semaines avant d'avoir un effet<sup>271</sup>. Les essais pour le traitement de la nausée causée par la chimiothérapie avec des cannabinoïdes mentionnent certains avantages antidépresseurs<sup>272</sup>. 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<sup>273</sup>.

#### 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 (inversion du refus de manger) et l'amélioration du comportement. Bien que le THC par voie orale (dronabinol) ait été étudié chez 11 patients et se soit montré efficace<sup>274</sup>, 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 déficients.

## 5.0 Contre-indications

La marijuana est contre-indiquée chez tout patient ayant un historique d'hypersensibilité aux cannabinoïdes 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 procédures 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 de l'absorption rapide, 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**

---

<sup>271</sup>L Grinspoon, JB Bakalar Marijuana the forbidden medicine, Yale University Press, Newhaven, 1993.

<sup>272</sup>W Regelson, JR Butler, J Schulz, T Kirk, L Peek, ML Green, MO Zalis. Delta-9 THC as an effective antidepressant and appetite stimulating agent in advanced cancer patients. In The pharmacology of marijuana. eds. MC Braude, S Szara, Raven press, New York, 1976.

<sup>273</sup> British Medical Association. Therapeutic uses of cannabis. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, 1997. p 64.

<sup>274</sup>L Volicer, M Stelly, J Morris, J McLaughlin, BJ Volicer. Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry. 1997; 12: 913-9.

**changements d'humeur, l'altération de la perception de la réalité et une diminution de la capacité de contrôler les impulsions. Les patients devraient être supervisés lorsqu'ils fument à cause de possibilité d'interférer avec l'état mental.**

**Tout patient éprouvant une réaction psychotique sous l'influence de la drogue 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 de femmes qui fumaient du cannabis pour se détendre.**

**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 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 probables 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 cardio-vasculaires 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.

## **7.4 Interactions médicamenteuses**

Le THC et le CBD sont métabolisés par le système de cytochrome P<sub>450</sub> 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**

Les patients devraient savoir qu'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

Bien que le THC (dronabinol) ait été négatif dans le test de Ames, aucune étude de cancérogénicité n'a été signalée<sup>275</sup>. Il y a beaucoup plus d'information sur la cancérogénicité éventuelle attribuable à la fumée de marijuana à long terme. Des travaux plus récents<sup>276</sup> indiquent que les récepteurs CB1 dans certaines conditions peuvent modifier indirectement la croissance des cellules tumorales ainsi que d'autres activités cellulaires, et qu'ils nécessitent une étude plus poussée<sup>277</sup>.

Les études épidémiologiques sur les fumeurs de cannabis posent des problèmes parce qu'il est difficile d'éliminer les effets confondants du tabagisme. 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<sup>278</sup>. Une étude de cas contrôlée<sup>279</sup> a comparé 173 cas antérieurement non traités ayant un diagnostic pathologiquement confirmé de carcinome spino-cellulaire à la tête et au cou et 176 cas de contrôle sans cancer. En contrôlant l'âge, le sexe, la race, le niveau d'instruction, la consommation d'alcool, les années d'exposition à la cigarette et à la fumée secondaire, on a constaté que le risque de carcinome spino-cellulaire à la tête et au cou était accru chez les fumeurs de marijuana, ce qui 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<sup>280 281</sup>. De plus, de nombreuses études cellulaires et moléculaires présentent une solide preuve que la

---

<sup>275</sup> Marinol® U.S monograph Unimed Pharmaceuticals Inc. <http://www.marinol.com/pdf/Marinol.pdf> Marinol®

<sup>276</sup> V Di Marzo, L De Petrocellis, F Fezza, A Ligresti, T Bisogno. Anandamide receptors..Prostaglandins Leukot Essent fatty Acids, 2002, 66: 377-391.

<sup>277</sup> M Bifulco, V Di Marzo. Targeting the endocannabinoid system in cancer therapy: a call for further research. Nat Med. 2002;8: 547-550

<sup>278</sup> S Sidney, CP Quesenberry Jr, GD Friedman, IS Tekawa. Marijuana use and cancer incidence (California, United States). Cancer Causes Control. 1997; 8: 722-728.

<sup>279</sup> ZF Zhang, H Morgenstern, MR Spitz, DP Tashkin, GP Yu, JR Marshall, TC Hsu, SP.Schantz Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1999; 8: 1071-8.

<sup>280</sup> G Hyman. Marijuana smoking, a possible carcinogen or co-carcinogen. ” In Marijuana and Medicine. Eds. GG Nahas, KM Sutin, D Harvey, S Agurell, Humana Press, Totowa, N.J., 1999 pp 289-290.

<sup>281</sup> W Hall, N Solowij. Adverse effects of cannabis. Lancet. 1998; 352: 1611-1616.

marihuana fumée est cancérigène<sup>282</sup>. Il a été démontré que la fumée du cannabis a un effet dépresseur sur la fonction normale des cellules et sur leur division dans des cultures de cellules. Lorsque des cultures de poumon humain ont été exposées quotidiennement à quatre bouffées de 25 mL de fumée de cannabis pendant deux mois, on a observé des anomalies de la mitose, une variation accrue du contenu d'ADN et du nombre de chromosomes. Les premiers changements sont moins marqués pour la fumée du cannabis que pour la fumée du tabac. Les augmentations plus tardives du contenu d'ADN sont semblables pour les deux types de fumée. Dans des cultures de poumon de hamster traitées de la même façon, une transformation accrue des cellules malignes a été constatée, comparable à l'exposition à la fumée du tabac<sup>283</sup>.

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 (VEM<sub>1</sub>), une augmentation des résistances aériennes et une diminution de la conductance aérienne<sup>284 285 286</sup>. 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<sup>287 288</sup>. 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<sup>289 290</sup>. Les résultats de l'histopathologie montraient également des dommages aux cellules des voies aériennes<sup>291 292 293</sup>, notamment la métaplasie pavimenteuse, l'hyperplasie des cellules caliciformes et une désorganisation cellulaire. Toutefois, ce ne sont

---

<sup>282</sup> National Academy of Sciences, Institute of Medicine (IOM) Marihuana and medicine: Assessing the science base. National Academy Press, Washington, D.C., 1999 p3.41

<sup>283</sup> C Leuchtenberger, R Leuchtenberger. Cytological and cytochemical studies of the effects of fresh marihuana cigarette smoke on growth and DNA metabolism of animal and human lung cultures. In: MC Braude, S Szara, editors. The Pharmacology of Marihuana. New York: Raven Press; 1976. p. 595-612.

<sup>284</sup> JW Bloom, WT Kaltenborn, P Paoletti, A Camilli, MD Lebowitz. Respiratory effects of non-tobacco cigarettes. Br.Med.J 1987; 295: 1516-1518.

<sup>285</sup> MD Roth, A Arora, SH Barsky, EC Kleerup, M Simmons, DP Tashkin. Airway inflammation in young marijuana and tobacco smokers. Am.J.Respir.Crit Care Med, 1998;157(3 Pt 1): 928-937.

<sup>286</sup> DP Tashkin, AH Coulson, VA Clark, M Simmons, LB Bourque, S Duann, GH Spivey, H Gong. 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.

<sup>287</sup> W Hall, N Solowij. Adverse effects of cannabis. Lancet. 1998; 352: 1611-1616.

<sup>288</sup> DR Taylor, DM Fergusson, BJ Milne, LJ Horwood, TE Moffitt, MR Sears, R Poulton. A longitudinal study of the effects of tobacco and cannabis exposure on lung function in young adults. Addiction 2002; 97: 1055-1061

<sup>289</sup> S Sidney, CP Quesenberry Jr, GD Friedman, IS Tekawa. Marijuana use and cancer incidence (California, United States). Cancer Causes Control. 1997; 8: 722-728.

<sup>290</sup> DP Tashkin. 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.

<sup>291</sup> G Hyman. Marihuana 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 pp 289-290.

<sup>292</sup> SEG Fliegel, MD Roth, EC Kleerup, SH Barsky, M Simmons, DP Tashkin. Tracheobronchial histopathology in habitual smokers of cocaine, marijuana and/or tobacco. Chest, 1997; 112: 319-326.

<sup>293</sup> MD Roth, A Arora, SH Barsky, EC Kleerup, M Simmons, DP Tashkin. Airway inflammation in young marijuana and tobacco smokers. Am.J.Respir.Crit Care Med.1998;157(3 Pt 1):928-937.

pas toutes les études qui ont conclu à des changements significatifs<sup>294</sup>. Les effets sur le système de défense des voies respiratoires peuvent augmenter le risque d'infection chez les consommateurs chroniques<sup>295</sup>. 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<sup>296</sup>.

## 8.2 Système immunitaire

Les effets de la fumée de marijuana sur le système immunitaires sont incertains. Des études sur des rongeurs avec le cannabis ont montré une diminution de la résistance à l'infection par la déficience de l'immunité à médiation cellulaire et de l'immunité humorale<sup>297</sup>. En raison de la forte dose utilisée chez les animaux, la pertinence pour l'immunité humaine est incertaine<sup>298 299</sup>. Toutefois, 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<sup>300 301</sup> suggèrent que ces patients peuvent être exposés à plus d'agents pathogènes ou que le système immunitaire est opprimé par la marijuana<sup>302</sup>. Toutefois, il n'existe qu'une seule et courte étude clinique sur ce sujet. Il s'agit d'un essai clinique aléatoire, prospectif et contrôlé de 21 jours auprès de 62 patients adultes infectés par le VIH qui suivaient un traitement antirétroviral très actif contenant un inhibiteur de protéase<sup>303</sup>. Les tests standards d'immunochimie dans ce groupe ont permis de comparer les effets de cigarettes de marijuana (3.95% THC, n=20), de dronabinol (2,5 mg, n=22) et d'un placebo par voie orale (n=20). Aucune preuve d'effets nuisibles par le traitement au cannabinoïde sur les paramètres immunitaires n'a été constatée.

---

<sup>294</sup> MP Sherman, MD Roth, H Gong, Jr., DP Tashkin. Marijuana smoking, pulmonary function, and lung macrophage oxidant release. *Pharmacol.Biochem.Behav.* 1991; 40:663-669

<sup>295</sup> DW Denning, SE Follansbee, M Scolaro, S Norris, H Edelstein, DA Stevens. Pulmonary aspergillosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1991; 324: 654-662.

<sup>296</sup> DR Tashkin, GC Baldwin, T Sarafian, S Dubinett, MD Roth. Respiratory and immunologic consequences of marijuana smoking. *J Clin Pharmacol* 2002;42( 11 Suppl): 71S-81S

<sup>297</sup> AE Munson, KO Fehr. Immunological effects of cannabis. In eds. KO Fehr, H Kalant, Cannabis and health hazards, Addiction Research Foundation, Toronto, 1983.

<sup>298</sup> TW Klein, H Friedman, S Specter. Marijuana, immunity and infection. *J.Neuroimmunol.* 1998; 83: 102-115.

<sup>299</sup> W Hall, N Solowij. Adverse effects of cannabis. *Lancet.* 1998; 352: 1611-1616.

<sup>300</sup> G. Cabral Marijuana and cannabinoids: effects on infections, immunity, and AIDS. *J. Cannabis Ther,* 2001; 1:61-85

<sup>301</sup> T. Klein Cannabinoids and the immune system. *Pain Res Management,* 2001; 6:95-101.

<sup>302</sup> National Academy of Sciences, Institute of Medicine (IOM) Marijuana and medicine: Assessing the science base. National Academy Press, Washington, D.C., 1999 p3.39.

<sup>303</sup> BM Bredt, D Higuera-Alhino, SB Shade, SJ Hebert, JM McCune, DI Abrams. Short-term effects of cannabinoids on immune phenotype and function in HIV-1-infected patients. *Clin Pharmacol* 2002; 42(11 Suppl):82S-89S



### 8.3 Appareil reproducteur et système endocrinien

Les études sur des animaux avec le THC et le cannabis quant aux appareils reproducteurs sont habituellement des observations aiguës ou à court terme et ont montré une inhibition des fonctions reproductrices. Chez les mâles et les femelles, le THC supprime la libération des hormones, y compris l'hormone lutéinisante, réduit la sécrétion de testostérone et perturbe le cycle ovarien. Ces effets semblent se produire à court terme chez les humains fumant de la marijuana. Le THC interfère avec l'implantation de l'embryon et réduit le poids à la naissance chez les animaux<sup>304 305</sup>, mais la pertinence des expérimentations aiguës à court terme est incertaine pour les humains<sup>306</sup>. Les résultats des études épidémiologiques sont conflictuels; certaines indiquent une réduction du poids à la naissance<sup>307</sup> et d'autres n'indiquent aucun effet à ce sujet<sup>308</sup> 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<sup>309</sup>, confirmées par une troisième<sup>310</sup>, 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). Dans une étude récente<sup>311</sup>, l'odd-ratio de MSN pour la consommation de cannabis par la mère plus d'une fois par semaine depuis la naissance du bébé était de 2,23 (95% CI = 1,39, 3,57) comparativement à l'absence de consommation, et l'odd-ratio multidimensionnel était de 1,55 (95% CI = 0,87, 2,75), mais une recherche plus poussée est nécessaire.

---

<sup>304</sup> E Bloch. Effects of marijuana and cannabinoids on reproduction, endocrine function, development and chromosomes. In eds. KOFehr, H Kalant, Cannabis and health hazards, Addiction Research Foundation, Toronto, 1983.

<sup>305</sup> EL Abel. Effects of prenatal exposure to cannabinoids. In ed. TM Pinkert Current research on the consequences of maternal drug abuse. NIDA Research Monograph, no 59, U.S. Department of Health and Human Services, Washington, DC, 1985.

<sup>306</sup> National Academy of Sciences, Institute of Medicine (IOM) Marijuana and medicine: Assessing the science base. National Academy Press, Washington, D.C., 1999 p 3.45.

<sup>307</sup> B Zuckerman, DA Frank, R Hingson, H Amaro, SM Levenson, H Kayne, S Parker, R Vinci, K Aboagye, LE Fried. Effects of maternal marijuana and cocaine use on fetal growth. N Engl J Med. 1989 ; 320: 762-8

<sup>308</sup> PH Shiono, MA Klebanoff, RP Nugent, MF Cotch, DG Wilkins, DE Rollins, JC Carey, RE Behrman. 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.

<sup>309</sup> PA Fried. 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.

<sup>310</sup> GA Richardson, C Ryan, J Willford, NL Day, L Goldschmidt. Prenatal alcohol and marijuana exposure: effects on neuropsychological outcomes at 10 years. Neurotoxicol Teratol 2002; 24: 309-320.

<sup>311</sup> RK Scragg, EA Mitchell, RP Ford, JM Thompson, BJ Taylor, AW Stewart. Maternal cannabis use in the sudden death syndrome. Acta Paediatr 2001; 90: 57-60.

Il existe peu d'information concernant le transfert des cannabinoïdes et de leurs métabolites dans le lait humain<sup>312 313</sup>. Toutefois, chez les consommatrices habituelles de marijuana, ce transfert influencerait le développement et le comportement des bébés. Dans une étude de cas-témoins<sup>314</sup>, 68 bébés exposés à la marijuana par le lait de la mère ont été comparés à 68 bébés non exposés et couplés aux fins de comparaison aux bébés exposés à la marijuana selon l'utilisation maternelle pré et post-partum d'alcool et de tabac. 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 cardio-vasculaires

L'effet physiologique aigu le plus consistant de marijuana fumée est une tachycardie liée à la dose<sup>315</sup>. Bien que les changements cardio-vasculaires 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<sup>316</sup>. On a constaté que l'inhalation de fumée de cannabis réduit de 50 % la quantité d'exercice nécessaire pour causer une attaque<sup>317</sup>. Récemment, la marijuana a été associée à un risque relatif accru d'infarctus du myocarde non mortel la première heure après avoir fumé<sup>318</sup>. 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<sup>319</sup>. Dans une étude récente, on a signalé six cas d'accidents cardio-vasculaires aigus possibles conduisant au décès de jeunes adultes pour lesquels l'analyse toxicologique du sang post-mortem a montré la présence de cannabis seulement, indiquant une consommation récente<sup>320</sup>. D'autres publications récentes signalent des cas de fibrillation auriculaire paroxystique<sup>321</sup>, d'accidents ischémiques transitoires<sup>322</sup> et de mort cardiaque subite<sup>323</sup> se produisant peu après l'exposition

---

<sup>312</sup> FC Chao, DE Green, IS Forrest, JN Kaplan, A Winship-Ball, M Braude. The passage of 14C-delta-9-tetrahydrocannabinol into the milk of lactating squirrel monkeys. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1976 ;15: 303-317.

<sup>313</sup> M Perez-Reyes, ME Wall. Presence of delta-9-tetrahydrocannabinol in human milk. *N Engl J Med* 1982; 307: 819-820.

<sup>314</sup> SJ Astley, RE Little. Maternal marijuana use during lactation and infant development at one year. *Neurotoxicol Teratol* 1990; 12: 161-168.

<sup>315</sup> R Trouve, G Nahas. Cardiovascular effects of marijuana and cannabinoids. " In *Marijuana and Medicine*. Eds. GG Nahas, KM Sutin, D Harvey, S Agurell, Humana Press, Totowa, N.J., 1999, pp 291-304

<sup>316</sup> National Academy of Sciences, Institute of Medicine (IOM) *Marijuana and medicine: Assessing the science base*. National Academy Press, Washington, D.C., 1999 p 3.44.

<sup>317</sup> WS Aronow, J Cassidy. Effect of marijuana and placebo-marijuana smoking on angina pectoris. *N.Engl.J.Med.* 1974; 291: 65-67.

<sup>318</sup> MA Mittleman, RA Lewis, M Maclure, JB Sherwood, JE Muller. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation*. 2001; 103:2805-2809.

<sup>319</sup> LE Hollister. Health aspects of cannabis revisited. *Int J Neuropsychopharmacol*. 1998; 1: 71-80

<sup>320</sup> L Bachs, H Morland. Acute cardiovascular fatalities following cannabis use. *Forensic Sci Int*. 2001; 124: 200-3

<sup>321</sup> DA Kosior, KJ Filipiak, P Stolarz, G Opolski. Paroxysmal atrial fibrillation in a young female patient following marijuana intoxication - a case report of possible association. *Med Sci Monitor*, 2000; 6: 386-389.

<sup>322</sup> A Mouzak, P Agathos, E Kerezoudi, A Mantas, E Vourdeli-Yiannakoura. Transient ischemic attack in heavy cannabis smokers--how 'safe' is it? *Eur Neurol* 2000; 44: 42-44.

<sup>323</sup> BD Gupta, CB Jani, PH Shah. Fatal 'Bhang' poisoning. *Med Sci Law* 2001; 41: 349-352.

au cannabis fumé ou par voie orale. Les personnes touchées étaient des jeunes adultes qui peuvent avoir eu des troubles cardio-vasculaires pré-existants.

On sait que le cannabis cause une hypotension orthostatique immédiatement après avoir fumé<sup>324</sup>. 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<sup>325</sup>.

L'usage chronique de la marijuana semble induire une tolérance à l'effet d'accélération cardiaque et, 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<sup>326</sup>.

Les patients présentant une fonction cardiaque normale pourraient par conséquent prendre de la marijuana sans préoccupation immédiate quant aux effets sur le cœur, mais le THC et la marijuana fumée posent des risques pour la santé des personnes souffrant d'une maladie cardio-vasculaire à cause des conséquences du travail cardiaque accru, des niveaux accrus de catécholamine, de la carboxyhémoglobine et de l'hypotension orthostatique<sup>327 328 329</sup>.

Les patients atteints du SIDA peuvent être à risque d'éprouver des effets cardio-vasculaires 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 cardio-vasculaires<sup>330</sup>. Comme ces patients peuvent consommer du cannabis pour prendre du poids ou améliorer d'autres symptômes, les effets cardio-vasculaires additionnels de la marijuana devraient être considérés dans l'évaluation des risques.

## 8.5 Système nerveux central

Les effets aigus de la marijuana fumée sur le cerveau sont décrits à la section portant sur la pharmacologie clinique (section2); ils comprennent le « high », le potentiel de réactions psychotropes comme l'anxiété et la paranoïa chez les fumeurs néophytes (particulièrement avec des cigarettes puissantes) et les effets cognitifs et comportementaux. Cette section

---

<sup>324</sup>JC Merritt, CE Cook, KH Davis. Orthostatic hypotension after delta 9-tetrahydrocannabinol marijuana inhalation. *Ophthalmic Res.* 1982;14: 124-128.

<sup>325</sup>National Academy of Sciences, Institute of Medicine (IOM) Marijuana and medicine: Assessing the science base. National Academy Press, Washington, D.C., 1999 p 3.44

<sup>326</sup>G Chesher, W Hall. 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.

<sup>327</sup>R Trouve, G Nahas. Cardiovascular effects of marijuana and cannabinoids. In Marijuana and Medicine, Assessing the science base. National Academy Press, Washington, D.C., 1999 pp 291-304

<sup>328</sup>RT Jones. Cardiovascular system effects of marijuana. *J Clin Pharmacol* 2002; 2(11 Suppl):58S-63S.

<sup>329</sup>S Sidney. Cardiovascular consequences of marijuana use. *J Clin Pharmacol* 2002 Nov;42(11 Suppl):64S-70S

<sup>330</sup>JQ Purnell, A Zambon, RH Knopp, DJ Pizzuti, R Achari, JM Leonard, C Locke, JD Brunzell. Effect of ritonavir on lipids and post-heparin lipase activities in normal subjects. *AIDS* 2000; 14: 51-57.

présente un commentaire plus détaillé sur les effets sur le SNC et les dommages éventuels causés par un usage chronique.

Selon la monographie du Marinol<sup>®</sup> (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<sup>331</sup>. 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. D'autres effets pour environ 5 % du groupe du THC et absents dans le groupe du placebo étaient une faiblesse ou une inertie, des hallucinations, un trou de mémoire et l'ataxie. D'autres événements (et pourcentages) 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 %).

Bien qu'il y ait eu de nombreuses expériences avec des animaux<sup>332</sup>, l'information relative aux humains n'a pas révélé que l'usage chronique du cannabis cause des dommages au cerveau. Des techniques de scintigraphie cérébrale (tomographie)<sup>333</sup> ni l'histologie<sup>334</sup> *post-mortem* ayant été utilisé pour ces tests. Toutefois, ces conclusions négatives n'empêchent pas des changements plus subtils<sup>335</sup>.

#### 8.5.1 Cognition

La marijuana entrave la cognition, notamment la mémoire à court terme, l'attention et la concentration. La recherche a examiné l'effet du cannabis sur la remémoration à court terme et à long terme, y compris les processus associatifs et sémantiques. 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<sup>336</sup>. Des difficultés méthodologiques ont également contribué à la difficulté d'évaluer les effets de l'usage chronique<sup>337</sup>. Toutefois, dans l'ensemble, les études indiquent que les consommateurs chroniques de marijuana souffrent à divers degrés de déficience intellectuelle qui peut durer longtemps<sup>338</sup>. 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 de 24 ans)

---

<sup>331</sup> Compendium of Pharmaceuticals and Specialties (CPS), Canadian Pharmacists Association, Ottawa, 2003.

<sup>332</sup> N Solowij. Long-term effects of cannabis on the central nervous system. In "the Health effects of cannabis", 1999, pp 195-265.

<sup>333</sup> J Hannerz, T Hindmarsh. Neurological and neuroradiological examination of chronic cannabis smokers. *Ann Neurol.* 1983; 13: 207-210.

<sup>334</sup> M Glass, M Dragunow, RL Faull. Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience.* 1997; 77: 299-318.

<sup>335</sup> N Solowij. Long-term effects of cannabis on the central nervous system. In "the Health effects of cannabis", 1999, pp 195-265.

<sup>336</sup> SJ Heishman, ML Stitzer, JE Yingling. Effects of tetrahydrocannabinol content on marijuana smoking behavior, subjective reports, and performance. *Pharmacol.Biochem.Behav.* 1989; 34: 173-179.

<sup>337</sup> HG Pope Jr, AJ Gruber, D Yurgelun-Todd. The residual neuropsychological effects of cannabis: the current status of research. *Drug Alcohol Depend.* 1995; 8: 25-34.

<sup>338</sup> LE Hollister. Health aspects of cannabis: revisited. *Int J Neuropsychopharmacol.* 1998 Jul;1(1):71-80.

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<sup>339</sup>. Dans une étude, neuf tests neuropsychologiques standards ont permis d'évaluer l'attention, la mémoire, le fonctionnement exécutif, et ils ont été administrés avant et après l'abstinence<sup>340</sup>. Un problème de cette étude est que cette « période d'abstinence » était en moyenne de 17 heures et probablement d'une durée insuffisante étant donné la longue demi-vie d'élimination des cannabinoïdes et de leurs métabolites.

### 8.5.2 Performance psychomotrice

Les effets aigus de l'exposition au cannabis affectent 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 même de son sexe. Il est évident que les personnes sont affectées différemment par une exposition prolongée à la marijuana et, bien que la recherche ne soit pas complète, il existe une preuve d'effets plus importants chez les adolescents, mais la discrimination des effets normaux de l'âge sur la cognition et la performance n'a pas été pleinement étudiée<sup>341</sup>. La diminution de la performance semble se manifester moins chez les gros fumeurs de cannabis comparativement aux fumeurs occasionnels<sup>342</sup>. 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<sup>343</sup>. D'autres nient cette affirmation<sup>344</sup>. Une série de tests sur des pilotes a démontré que dans la simulation de tâches de vol très complexes, il y avait des effets sur la performance des pilotes 24 heures après avoir fumé de la marijuana et qu'ils étaient inconscients de leur défaillance<sup>345</sup>. Certains rapports suggèrent qu'il peut s'agir de défaillances persistantes<sup>346</sup>.

### 8.5.3 Effets comportementaux

Il y a plusieurs sous-sujets comportementaux à aborder, notamment les troubles psychiatriques, l'accoutumance, la dépendance, la tolérance et le « syndrome

---

<sup>339</sup>N Solowij, R Stephens, RA Roffman, T Babor. Does marijuana use cause long-term cognitive deficits? JAMA. 2002; 287: 2653-2654.

<sup>340</sup>N Solowij, RS Stephens, RA Roffman, T Babor, R Kadden, M Miller, K Christiansen, B McRee, J Vendetti. Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. JAMA. 2002 ; 287: 1123-1131.

<sup>341</sup>N Solowij. Long-term effects of cannabis on the central nervous system. In "the Health effects of cannabis", 1999, pp 195-265.

<sup>342</sup>National Academy of Sciences, Institute of Medicine (IOM) Marijuana and medicine: Assessing the science base. National Academy Press, Washington, D.C, 1999 p 3.8

<sup>343</sup>DH Gieringer. Marijuana, driving, and accident safety. J Psychoactive Drugs. 1988; 20: 93-101

<sup>344</sup>H Moskowitz. Marijuana and driving. Accid Anal Prev. 1985; 17: 323-345.

<sup>345</sup>VO Leirer, JA Tesavage, DG Morrow. Marijuana carry-over effects on aircraft pilot performance. Aviat Space Environ Med. 1991;62: 221-7

<sup>346</sup>N Solowij. Long-term effects of cannabis on the central nervous system. In "the Health effects of cannabis", 1999, pp 195-265.

amotivationnel ». Comme pour une grande partie de la documentation sur les effets de la marijuana, il y a peu de consensus.

#### 8.5.3.1 Troubles psychiatriques.

Il est indiqué dans la monographie sur le Marinol® (dronabinol, THC par voie orale)<sup>347</sup> 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<sup>348</sup> 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<sup>349</sup>. 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<sup>350</sup>. D'autres examens concluent que 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<sup>351</sup>.

#### 8.5.3.2 Schizophrénie

Dans l'ensemble, on a considéré que l'usage de la marijuana ne cause pas la schizophrénie. Toutefois, 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<sup>352</sup>. Les conclusions récentes<sup>353</sup> d'une étude avec une cohorte de plus de 1000 enfants, suivis jusqu'à 26 ans, ont 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<sup>354 355</sup>. Une forte

---

<sup>347</sup> Compendium of Pharmaceuticals and Specialties (CPS), Canadian Pharmacists Association, Ottawa, 2003.

<sup>348</sup> National Academy of Sciences, Institute of Medicine (IOM) Marijuana and medicine: Assessing the science base. National Academy Press, Washington, D.C., 1999 pp 3.23 and 3.29.

<sup>349</sup> R Noyes Jr, SF Brunk, DA Baram, A Canter. Analgesic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol. J Clin Pharmacol. 1975; 15: 139-43

<sup>350</sup> LE Hollister. Health aspects of cannabis: revisited. Int J Neuropsychopharmacol. 1998 Jul;1(1):71-80.

<sup>351</sup> 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, p 90-92

<sup>352</sup> S Zammit, P Allebeck, S Andreasson, I Lundberg, G Lewis. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. BMJ 2002; 325: 1199-1201

<sup>353</sup> L Arseneault, M Cannon, R Poulton, R Murray, A Caspi, T E Moffitt.

Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. BMJ. 2002; 325: 1212-1213.

<sup>354</sup> P Allebeck. Cannabis and psychiatric syndrome. " In Marijuana and Medicine. Eds. GG Nahas, KM Sutin, D Harvey, S Agurell, Humana Press, Totowa, N.J., 1999, pp 665-669

<sup>355</sup> National Academy of Sciences, Institute of Medicine (IOM) Marijuana and medicine: Assessing the science base. National Academy Press, Washington, D.C., 1999 p3.29.

consommation de marijuana peut aggraver les symptômes et causer plus de rechutes. Des études de suivi confirment le risque accru de faible pronostic de la psychose chez les fumeurs de marijuana<sup>356 357</sup>. 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<sup>358</sup>.

#### 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<sup>359</sup>.

#### 8.5.3.4 Dépendance, tolérance et « accoutumance »

Ces sujets sont parmi les plus controversés émanant de la recherche sur la marijuana, particulièrement en ce qui concerne l'existence d'un syndrome de sevrage du cannabis<sup>360 361</sup>. En majeure partie, l'information sur la dépendance a été obtenue à partir de l'usage de la marijuana à des fins récréatives et la question ne semble pas avoir été étudiée chez des patients qui consomment la drogue chroniquement pour ses effets thérapeutiques éventuels<sup>362</sup>.

Bien qu'utilisée couramment par le public, à cause de son imprécision, l'expression « accoutumance », qui désigne la dépendance d'une substance, est moins populaire chez les experts. Les articles de revue ne se conforment pas toujours à cet usage. Le rapport de l'IOM définit l'accoutumance, l'état de besoin, la dépendance psychologique, le renforcement, la dépendance de substances (définition complète de l'accoutumance), la tolérance et le sevrage<sup>363</sup>. Bien que critiqués, les critères du DSM-IV pour évaluer la dépendance de substances sont largement utilisés<sup>364</sup>.

---

<sup>356</sup>D Caspari. Cannabis and schizophrenia: results of a follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249:45-49

<sup>357</sup>J van Os, M Bak, M Hanssen, RV Bijl, R de Graaf, H Verdoux. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol* 2002;156: 319-327

<sup>358</sup>A Johns. Psychiatric effects of cannabis. *Br J Psychiatry*. 2001; 178: 116-122.

<sup>359</sup>National Academy of Sciences, Institute of Medicine (IOM) Marijuana and medicine: Assessing the science base. National Academy Press, Washington, D.C., 1999 p3.31.

<sup>360</sup>World Health Organization. Cannabis: a health perspective and research agenda, 1997  
[http://www.who.int/substance\\_abuse/docs/cannabis.pdf](http://www.who.int/substance_abuse/docs/cannabis.pdf)

<sup>361</sup>NT Smith. A review of the published literature into cannabis withdrawal symptoms in human users. *Addiction*. 2002; 97: 621-632.

<sup>362</sup>British Medical Association. Therapeutic uses of cannabis. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, 1997. p67.

<sup>363</sup>National Academy of Sciences, Institute of Medicine (IOM) Marijuana and medicine: Assessing the science base. National Academy Press, Washington, D.C., 1999 p3.5.

<sup>364</sup>National Academy of Sciences, Institute of Medicine (IOM) Marijuana and medicine: Assessing the science base. National Academy Press, Washington, D.C., 1999 p3.6

La tolérance à la plupart des effets de la marijuana peut se développer après quelques doses et elle peut également disparaître rapidement<sup>365</sup>. 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<sup>366</sup> et cardio-vasculaires<sup>367</sup>. La dynamique de la tolérance diffère selon les effets<sup>368</sup>. 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<sup>369</sup> (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<sup>370 371</sup>. Toutefois, la dépendance est peu susceptible de présenter des problèmes pour le cannabis utilisé à des fins thérapeutiques, bien que les effets du sevrage puissent être inconfortables<sup>372</sup>, ces derniers comprenant 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<sup>373</sup>. Ces effets ont été considérés légers comparativement aux « syndromes » physiques vécus par le sevrage de l'alcool ou des opiacés<sup>374</sup> et le modèle de sevrage est moins clair que pour ces drogues<sup>375</sup>.

---

<sup>365</sup>National Academy of Sciences, Institute of Medicine (IOM) Marijuana and medicine: Assessing the science base. National Academy Press, Washington, D.C., 1999 p3.8.

<sup>366</sup>RT Jones, N Benowitz, J Bachman. Clinical studies of cannabis tolerance and dependence. *Ann N Y Acad Sci.* 1976; 282: 221-239.

<sup>367</sup>DR Compton, WL Dewey, BR Martin. Cannabis dependence and tolerance production. *Adv Alcohol Subst Abuse.* 1990; 9(1-2): 129-147.

<sup>368</sup>RG Pertwee. Tolerance to and dependence on psychotropic cannabinoids. In *The biological bases of drug tolerance and dependence.* Ed JA Pratt, Academic Press., London, 1991.

<sup>369</sup>M Haney, AS Ward, SD Comer, RW Foltin, MW Fischman. Abstinence symptoms following smoked marijuana in humans. *Psychopharmacology (Berl).* 1999;141: 395-404.

<sup>370</sup>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

<sup>371</sup>RS Stephens, RA Roffman, EE Simpson. Adult marijuana users seeking treatment. *J Consult Clin Psychol.* 1993; 61: 1100-1104.

<sup>372</sup>British Medical Association. Therapeutic uses of cannabis. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, 1997. p 67.

<sup>373</sup>TJ Crowley, MJ Macdonald, EA Whitmore, SK Mikulich. Cannabis dependence, withdrawal, and reinforcing effects among adolescents with conduct symptoms and substance use disorders. *Drug Alcohol Depend.* 1998; 50: 27-37.

<sup>374</sup>RT Jones, N Benowitz, J Bachman. Clinical studies of cannabis tolerance and dependence. *Ann N Y Acad Sci.* 1976; 282: 221-39.

<sup>375</sup>NT Smith. A review of the published literature into cannabis withdrawal symptoms in human users. *Addiction.* 2002; 97: 621-632.



## 9.0 Surdose et toxicité

Les rapports toxicologiques sur les animaux indiquent que les souris, les rats et les singes peuvent tolérer un gramme de THC par kilo de poids corporel, l'équivalent de 5 000 fois la dose produisant un « high » chez les humains. Le LD<sub>50</sub> est estimé à environ 1: 20,000 à 1:40, 000<sup>376</sup>. Toutefois, 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<sup>377</sup>. 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<sup>378</sup>. 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<sup>379</sup>. Tel qu'indiqué pour la surdose de Marinol<sup>380</sup>, 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.

---

<sup>376</sup> GJ Annas, Reefer madness-The Federal response to California's Medical-Marijuana Law. *New Eng J Med*, 1997; 337: 435-439.

<sup>377</sup> National Academy of Sciences, Institute of Medicine (IOM) Marijuana and medicine: Assessing the science base. National Academy Press, Washington, D.C., 1999 p 3.49

<sup>378</sup> P Robson. Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids. *Br J Psychiatry*. 2001; 178: 107-115.

<sup>379</sup> BS Selden, RF Clark, SC Curry. Marijuana. *Emerg Med Clin North Am*. 1990 ; 8: 527-539.

<sup>380</sup> Compendium of Pharmaceuticals and Specialties (CPS), Canadian Pharmacists Association, Ottawa, 2003.