



Les dommages à long terme de la consommation du cannabis – un problème sous-estimé?

Michael Schaub, Rudolf Stohler

Forschungsgruppe Substanzstörungen, Zentrum für Abhängigkeitserkrankungen, Psychiatrische Universitätsklinik Zürich

Quintessence

- Tout comme les cigarettes, les joints de cannabis produisent environ 4000 substances chimiques différentes qui ont un potentiel cancérigène connu et un certain nombre d'autres maladies et effets potentiels sur la santé restant à ce jour encore inexplorés.
- On peut s'attendre à long terme à des dommages somatiques possibles, notamment respiratoires, dus à la consommation régulière de joints de cannabis.
- On ignore si la consommation de cannabis pourrait être délétère chez les patients présentant des maladies cardiovasculaires mais cela semble vraisemblable.
- La tératogénicité de la consommation de cannabis pendant la grossesse semble être cliniquement négligeable. On a toutefois noté des anomalies cognitives pendant l'enfance après une exposition au cannabis in utero.
- On peut s'attendre à long terme à ce que les effets négatifs de la consommation régulière de cannabis sur le psychisme s'exercent principalement chez les patients schizophrènes au cours de l'évolution de la maladie.
- L'association entre consommation de cannabis et dépression semble être surtout due à des facteurs communs qui augmentent aussi bien le risque de consommation de cannabis que celui de dépression.
- Chez les adolescents, les problèmes psychosociaux sont plus fréquemment à l'origine de la consommation de cannabis que l'inverse.
- On a rapporté des déficits portant sur les performances cognitives à l'âge adulte liés à la consommation chronique de cannabis; ces déficits étant toutefois réversibles après l'arrêt de la consommation.
- Malgré le nombre relativement faible de lésions tardives confirmées, il est médicalement prouvé qu'il faut déconseiller de fumer du cannabis et de le considérer comme une source de plaisir.

Summary

Long term adverse effects of cannabis – an underestimated problem?

- *Cannabis smoking results in the uptake of some 4000 different chemical compounds. While some of these possess well-known carcinogenic properties, the effects of others are at present unknown.*
- *Possible adverse long-term effects on the respiratory system of habitual smokers are probably to be expected.*
- *There is suggestive evidence of adverse consequences from cannabis use in patients with a compromised cardiovascular system.*
- *Cannabis use during pregnancy does not appear to be teratogenic. However, some cognitive functions of children exposed to cannabis in utero appear to be adversely affected.*

Introduction

Le cannabis est aujourd'hui la drogue illégale la plus répandue en Suisse. Un cinquième environ de la population suisse a déjà fumé au moins une fois du cannabis dans sa vie. En particulier chez les adolescents suisses, la prévalence de la consommation de cannabis a énormément augmenté au cours des vingt dernières années. Dans le dernier questionnaire de santé, plus de 6% des moins de 25 ans disaient fumer du cannabis au moins une fois par semaine [1].

La fumée des joints de cannabis contient, comme celle des cigarettes habituelles, différentes substances en partie cancérigènes, comme par exemple le benzopyrène [2]. On doit donc s'attendre à ce que des fumeurs réguliers de cannabis présentent des lésions somatiques tardives similaires à celles des fumeurs exclusifs de tabac. De même, il faut craindre la survenue potentielle de lésions psychiques tardives. L'influence d'une consommation plus ou moins régulière de cannabis sur l'émergence, voire l'évolution, de troubles psychotiques et dépressifs en général, et sur des traits de personnalité et des capacités cognitives, notamment mnésiques, dans des sous-groupes vulnérables, est en partie controversée. Citons également le débat sur l'origine du syndrome amotivationnel. Pour finir, le rôle du cannabis comme drogue d'introduction aux drogues dures («gateway drug») n'est pas avéré. Dans un autre ordre d'idées, le débat porte aussi sur le bénéfice médical possible du cannabis dans toute une série d'affections médicales. L'intérêt du produit a déjà été démontré dans quelques cas en pratique quotidienne. Le champ d'utilisation potentiel du cannabis, voire de cannabinoïdes individuels, inclut les applications thérapeutiques suivantes: douleurs, nausées induites par la chimiothérapie, états de carences alimentaires, spasticité (par exemple dans la sclérose en plaques) et le syndrome de dénutrition (cachexie) chez les malades du sida. On dit depuis peu que les cannabinoïdes auraient des propriétés neuroprotectrices également intéressantes. On veillera naturellement pour d'éventuelles utilisations médicales à prescrire une forme de présentation dont la prise sera la moins dangereuse possible.

- *Long term negative effects of chronic cannabis use on mental health are primarily observed on the long run in case of schizophrenia.*
- *The association of cannabis use with depression apparently stems from shared genetic or environmental factors.*
- *Psychosocial problems of young people are a cause of chronic cannabis use rather than the reverse.*
- *Cognitive impairment in chronic cannabis users seems to be reversible after cannabis use has stopped.*
- *From the medical point of view there is sufficient evidence to advise against cannabis use for recreational purposes.*

Lésions somatiques à long terme

Au centre de l'intérêt se trouvent les conséquences d'une consommation de cannabis sur les voies respiratoires, le système cardiovasculaire, le système endocrinien, le système immunitaire, sans oublier les conséquences de la consommation de cannabis par la mère pendant la grossesse. On citera également les dommages à long terme causés ou développés par une consommation de cannabis.

Conséquences sur les voies respiratoires et la tumorigénèse

Les fumeurs réguliers de cannabis peuvent présenter toute une série de lésions pulmonaires tardives. Il est possible que la charge en polluants ait toutefois été réduite au cours de ces dernières années dans certaines préparations de chanvre avec l'augmentation de la concentration en THC. Les dommages à long terme dus à une consommation régulière de joints de cannabis comprennent les affections pulmonaires suivantes: bronchite chronique et autres inflammations des voies respiratoires, particularités histopathologiques de la muqueuse bronchique et un trouble fonctionnel de l'activité tumoricide des macrophages pouvant entraîner des métaplasies et finalement un cancer du poumon. Un résumé de récentes études est arrivé à la conclusion qu'il n'existe à ce jour aucune preuve décisive d'étude observationnelle réalisée chez des consommateurs de cannabis montrant une association entre la consommation de cannabis fumé et le cancer du poumon [3]. Il est tout à fait plausible que les relations soient plus hétérogènes et complexes. Quelques études suggèrent que certains cannabinoïdes auraient des effets anticancéreux. On a également décrit un effet bronchodilatateur qui pourrait être favorisé par une des substances toxiques contenues dans le cannabis.

Il faut aussi noter que l'on a trouvé un risque huit fois plus élevé de consommation régulière de nicotine chez des adolescents non-fumeurs de

tabac qui avaient une consommation hebdomadaire de cannabis, et un risque trois fois plus élevé d'une dépendance à la nicotine dans un délai de trois ans chez des consommateurs quotidiens de cannabis pendant deux ans. Dans le cas où ces résultats se confirmeraient et qu'adolescents et jeunes adultes auraient plutôt tendance, par leur consommation de joints, à consommer de la nicotine et à en dépendre, cela signifierait aussi que ces consommateurs pourraient souffrir de dommages à long terme dus au tabac, et notamment à la consommation de cigarettes. Le cannabis a maintes fois fait ses preuves dans le traitement des douleurs cancéreuses et dans les nausées induites par la chimiothérapie. Dans beaucoup de pays, le TCH chimiquement pur est autorisé comme médicament sous le nom de Dronabinol et peut aussi être demandé en Suisse par prescription spéciale/importation. Par son effet, il se distingue en partie essentiellement par le mélange de cannabinoïdes qui se trouve en quantité variable dans le chanvre. Des rapports sur les risques accrus de cancers d'autres sites anatomiques, comme les voies respiratoires (tumeurs de la langue et lymphomes) restent à ce jour sporadiques, et sont en partie contradictoires et basés sur des études dont la méthodologie est douteuse.

Effets cardiaques

Le système des cannabinoïdes endogènes semble jouer un rôle central sur la modulation de nombreuses fonctions vasculaires. Le THC exogène à faible dose protégerait contre la formation des plaques d'athérome, en particulier au niveau des coronaires. La consommation de cannabis augmente généralement la fréquence cardiaque ainsi que la pression artérielle systolique, pouvant entraîner parfois des états intermittents d'hypotension orthostatique [4]. Les conséquences de la consommation de cannabis sur les patients sujets à des maladies cardiovasculaires sont mal connues à ce jour. Il est toutefois facile de concevoir que ces patients sont exposés à un risque accru pour la santé en raison d'une augmentation de la fréquence cardiaque, du taux comparativement élevé de carboxyhémoglobine et de la survenue d'une hypotension orthostatique. Des expériences réalisées *in vitro* et *in vivo* chez des animaux ont montré que le système endogène des cannabinoïdes cardiaques aurait des propriétés protectrices très prometteuses contre l'infarctus du myocarde.

Effets endocriniens

On a montré dans les modèles animaux que des administrations aiguës de cannabis pouvaient influencer des systèmes hormonaux variés

comme les stéroïdes sexuels, l'hormone de croissance, la prolactine et les hormones thyroïdiennes. Chez l'homme toutefois, les résultats d'études concernant des modifications hormonales par une consommation chronique de cannabis sont inconsistants et cliniquement tout à fait négligeables.

Effets sur le système immunitaire

A l'exception de la suppression de l'activité tumoricide des macrophages alvéolaires qui a déjà été évoquée, l'état des données actuelles (à vrai dire très claires) montre que l'on ne doit pas craindre de dépression immunitaire systémique significative due au cannabis ou aux cannabinoïdes. On a rapporté à plusieurs reprises une amélioration de la symptomatologie des patients présentant une cachexie associée au sida.

Grossesse

Chez l'être humain, peu d'effets tératogènes dus à la consommation de cannabis ont été observés à ce jour. Par rapport à la tératogénicité bien documentée de l'alcool, celle du cannabis semble être très peu importante et cliniquement non significative, si tant est qu'elle existe! Si l'on n'a pas observé de déficits cognitifs chez les enfants exposés au cannabis *in utero*, des tests ont toutefois montré une réduction des capacités fonctionnelles d'exécution (portant notamment sur l'attention et les problèmes de résolution de tâches complexes) [5].

Effets analgésiques et neuroprotecteurs

Les cannabinoïdes sont probablement utiles dans la lutte contre la douleur. Dans les douleurs chroniques, les cannabinoïdes peuvent désormais être utilisés en association avec les opiacés plus sédatifs dont ils peuvent aider à réduire les effets indésirables. Outre un nombre important de rapports anecdotiques concernant l'amélioration des symptômes chez des patients isolés atteints de sclérose en plaques et consommant régulièrement des joints de cannabis, quelques études cliniques contrôlées ont maintenant démontré l'efficacité d'un spray de THC par voie sublinguale sur la réduction de la spasticité chez les patients atteints de sclérose en plaques. Un domaine de recherche relativement nouveau étudié actuellement chez l'animal les propriétés neuroprotectrices spécifiques des cannabinoïdes.

Dommmages possibles sur les fonctions psychiques à long terme

Une aggravation de l'évolution de la maladie est vraisemblable chez les patients schizophrènes qui ont une consommation régulière de cannabis. On a toutefois rapporté également toute une série d'autres dommages possibles à long terme. On trouve à ce sujet des rapports sur un risque accru de troubles psychiques ou de survenue plus précoce. Ce qui suit décrit l'état des connaissances pour des troubles individuels. On a montré à cet égard que la relation entre cause et effet n'était pas généralement confirmée et qu'un trouble psychique entraînait plus souvent une consommation régulière de cannabis que l'inverse [6].

Syndrome amotivationnel et conséquences psychosociales délétères chez les adolescents et les jeunes adultes

Beaucoup d'études sont consacrées à la question de savoir si la consommation de cannabis a des conséquences sur la motivation et les performances chez les jeunes. A ce jour, la passivité, la léthargie, le manque d'initiatives, un émoussement des affects et une perte de l'intérêt sont des effets considérés comme pouvant être liés à une consommation continue; l'existence d'un syndrome amotivationnel autonome induit par le cannabis est considérée comme obsolète. Des explications concernant le comportement amotivationnel doivent davantage être recherchées dans le contexte social dans lequel le cannabis est consommé. Les adolescents consommateurs de cannabis adoptent plus rapidement un style de vie non conventionnel, appartiennent le plus souvent à des groupes contestataires ou délinquants de consommateurs comme eux («Peer groups»), adoptent plus précocement des comportements adultes et quittent aussi plus tôt l'école et la maison familiale. L'examen systématique très complet des études longitudinales réalisées dans la population générale sur la relation entre la consommation de cannabis par des personnes jeunes et les dommages psychosociaux [6] conclut à l'absence de preuve en faveur d'une relation causale «robuste» entre la consommation de cannabis et des conséquences psychosociales. De plus, la force d'une corrélation avec des résultats scolaires plus faibles, d'une consommation d'autres drogues illégales, de troubles psychiques ainsi que des comportements singuliers serait généralement surestimée. Ceci est particulièrement net en particulier pour les troubles psychiques avérés. L'état des données parle plutôt d'une causalité inverse. Les problèmes psychosociaux seraient par conséquent plus fréquemment à l'origine de la consommation de cannabis que l'inverse.

Les lésions cognitives de l'adulte

Les conséquences à long terme du cannabis sur les capacités cognitives ont surtout été recherchées jusqu'à présent dans les cas de consommation intensive durant des années et après la fin de cette consommation. La poursuite de la consommation chez l'adulte semble entraîner une diminution des capacités d'attention, d'apprentissage et de mémorisation à court terme, tandis que les autres aptitudes cognitives restent inchangées, notamment aussi la mémorisation à long terme [7]. Après l'arrêt d'une consommation chronique pendant des années, on peut probablement noter des déficits de contrôle de l'attention et de mémorisation pendant la première et la deuxième semaine après le sevrage. Ces troubles se résolvent dans la plupart des cas. Les effets à long terme sur les capacités cognitives semblent visiblement être si peu importants un mois après l'abstinence qu'ils sont très difficilement mesurables et non significatifs cliniquement [7]. Un autre élément essentiel semble toutefois être également l'âge d'entrée dans la consommation de drogues douces. C'est ainsi que les consommateurs à long terme qui ont commencé le cannabis avant l'âge de 17 ans ont plus de difficultés après une abstinence de 28 jours que ceux qui ont commencé plus tard. Ceci pourrait être uniquement un indice montrant que la consommation de cannabis débutée plus précocement aurait besoin d'une régénération cognitive plus longue ou que les sujets présentaient déjà des limites avant le début de la consommation.

Effets à long terme de la consommation de cannabis et troubles psychiques

Dans la littérature, on a surtout associé la consommation de cannabis aux différentes formes de schizophrénies, ainsi qu'aux troubles affectifs [8, 9].

Il existe de nombreuses études portant sur une relation possible entre le cannabis et les troubles schizophréniques [8]. Le cannabis pourrait induire une «psychose toxique» (c'est-à-dire un trouble psychotique induit par une substance) légère et passagère, qui survient immédiatement après une consommation de cannabis ou dans les 48 heures suivantes, qui dure de un à six mois et qui ne peut être rapportée à d'autres causes que la consommation de cannabis (DSM-IV-TR). Ce type de psychose toxique est toutefois rare et n'entraîne guère d'intervention médicale. Des résultats d'études portant sur la question de savoir si la consommation de cannabis pouvait être la cause d'épisodes psychotiques prolongés chez des personnes vulnérables, sont en partie controversés. Des études prospectives font re-

marquer que la consommation de cannabis serait plutôt associée à un risque élevé de psychose, sans toutefois porter de conclusions définitives [8]. Le fait que l'incidence de la schizophrénie au cours des 30 dernières années soit stable, voire légèrement en baisse, rend douteuse au moins une relation causale entre la consommation de cannabis et une schizophrénie tardive, alors que la consommation de cannabis a quintuplé pendant le même laps de temps. En revanche, il est certain que la consommation de cannabis est associée à des évolutions plutôt défavorables des troubles schizophréniques.

De nouvelles études prospectives montrent des associations relativement nettes entre la consommation de cannabis et les dépressions tardives [9]. Quelques auteurs ramènent cependant ces relations aux facteurs communs qui augmentent aussi bien le risque de consommation de cannabis que celui d'épisodes dépressifs [9]. Il existerait un risque accru de dépression tardive chez les jeunes filles qui ont commencé précocement à consommer du cannabis.

D'une façon étonnante, on en sait peu sur la nature des risques que comporte une consommation de cannabis régulière sur la genèse ou l'évolution d'autres troubles psychiatriques. Dans le trouble de la personnalité limite (personnalité borderline), et notamment antisociale, une consommation mixte de substances a été rapportée dans la plupart des cas. C'est la même chose pour le déficit de l'attention et l'hyperactivité. L'utilisation de substances multiples est retrouvée également dans les phobies. Cependant, la consommation d'alcool et de benzodiazépines est ici au premier plan. On a rapporté de façon sporadique des effets favorables chez des patients atteints d'état de stress post-traumatique (PTBS – Post-traumatic stress disorder).

Conclusions

Les dommages somatiques possibles à long terme par consommation régulière de joints de cannabis sont: la toux chronique, l'inflammation des voies respiratoires, une dysrégulation de la croissance des cellules épithéliales et une inhibition, cliniquement significative, de la fonction des macrophages alvéolaires pouvant entraîner des métaplasies et, à un stade avancé, un cancer du poumon. La preuve de ces affirmations est toutefois actuellement encore limitée et relativement inconsistante. En cas d'instauration d'un traitement médical par des cannabinoïdes, il est cependant souhaitable de choisir une forme de présentation permettant la prise du médicament la moins préjudiciable possible en raison de ces dommages pulmonaires plausibles à long terme. Il n'est pas prouvé, mais il est probable, que la consommation de cannabis soit délétère chez les patients présentant des maladies cardiovas-

culaires. La tératogénicité de la consommation maternelle de cannabis pendant la grossesse semble être cliniquement insignifiante. En revanche, des tests neurocognitifs ont rapporté l'existence d'une diminution des capacités exécutives chez le grand enfant.

Les effets négatifs à long terme de la consommation régulière de cannabis sur le psychisme s'exerceraient principalement chez les patients schizophrènes au cours de l'évolution de la maladie. De plus, on a rapporté chez l'adulte qu'une consommation chronique de cannabis entraînait des diminutions des capacités d'attention, d'apprentissage et de mémorisation à court terme; toutefois, ces anomalies semblent toutes être réversibles après l'installation de l'abstinence. La relation associant consommation de cannabis et conséquences psychosociales chez les personnes jeunes a été plutôt surestimée car les problèmes psychosociaux sont vraisemblablement plus fréquemment à l'origine de la consommation de cannabis, que l'inverse. La question portant sur le fait de savoir si la consommation de cannabis pouvait être la cause d'épisodes psychotiques prolongés chez des personnes vulnérables est en partie controversée. Des études prospectives indiquent que la consommation de cannabis était associée à un risque accru de psychose, sans qu'une conclusion définitive ne soit apportée.

De plus, la consommation de cannabis est associée de façon relativement nette à un risque accru de dépression tardive, ce qui est probablement dû à des facteurs communs qui augmentent à la fois le risque de consommation de cannabis qu'une multiplication d'épisodes dépressifs. Il existerait un risque accru de dépression tardive chez les jeunes filles qui ont commencé précocement à consommer du cannabis.

En conclusion, on doit faire remarquer que toute une série de méfaits somatiques et psychiques sont possibles à long terme, pouvant être responsables de dommages tardifs. Toutefois, peu d'entre eux sont incontestables et quelques-uns encore ne sont probablement pas connus. Néanmoins, l'état des preuves est suffisant pour déconseiller d'un point de vue médical de fumer du cannabis et de le considérer comme une source de plaisir. Déconseiller n'est cependant ni interdire ni punir. Peu d'éléments plaident en faveur du fait qu'une pénalisation entraîne une baisse de la prévalence de la consommation [10] et que des études sur les conséquences – (dommages à long terme) d'interventions policières et de sanctions judiciaires sont impérativement nécessaires.

Autres informations sur le site suisse spécialisé de ISPA, «L'institut suisse de prévention de l'alcoolisme et autres toxicomanies»: www.ispa.ch.

Références

- Schweizerische Fachstelle für Alkohol- und andere Drogenprobleme (SFA). Zahlen und Fakten zum Thema illegale Drogen. Available from: www.sfa-ispa.ch/DocUpload/d_cannabisgebrauch.pdf.
- Iversen LL. The science of marijuana. Oxford: Oxford University Press; 2000.
- Mehra R, Moore BA, Crothers K, Tetrault J, Fiellin DA. The association between marijuana smoking and lung cancer: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2006;166:1359–67.
- Jones RT. Cardiovascular system effects of marijuana. *J Clin Pharmacol.* 2002;42(11 Suppl):58–63.
- Fried PA, Smith AM. A literature review of the consequences of prenatal marijuana exposure. An emerging theme of a deficiency in aspects of executive function. *Neurotoxicol Teratol.* 2001;23:1–11.
- Macleod J, Oakes R, Copello A, Crome I, Egger M, Hickman M, et al. Psychological and social sequelae of cannabis and other illicit drug use by young people: a systematic review of longitudinal, general population studies. *Lancet.* 2004;363:1579–88.
- Harrison GP Jr., Gruber AJ, Hudson JI, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. Cognitive measures in long-term cannabis users. *J Clin Pharmacol.* 2002;42(Suppl 11):41–7.
- Hall W, Degenhardt L, Teesson M. Cannabis use and psychotic disorders: an update. *Drug Alcohol Rev.* 2004;23:433–43.
- Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. Exploring the association between cannabis use and depression. *Addiction.* 2003;98:1493–504.
- MacCoun R, Reuter P. Evaluating alternative cannabis regimes. *Br J Psychiatry.* 2001;178:123–8.
Eine Zusammenstellung mit weiterführender Literatur zum Thema finden Sie in der Onlineausgabe dieses Artikels unter www.medicalforum.ch/pdf/pdf_d/2006/2006-50/2006-50-60.pdf.

Correspondance:
Dr Michael Schaub
Forschungsgruppe
Substanzstörungen
Zentrum für
Abhängigkeitserkrankungen
Psychiatrische Universitätsklinik
Selnaustrasse 9
CH-8002 Zürich
mschaub@psychology.ch

Les dommages à long terme de la consommation du cannabis – un problème sous-estimé?

Michael Schaub, Rudolf Stohler

Forschungsgruppe Substanzstörungen, Zentrum für Abhängigkeitserkrankungen, Psychiatrische Universitätsklinik Zürich

Bibliographie supplémentaire

- Müller S, Gmel G. Veränderungen des Einstiegsalters in den Cannabiskonsum: Ergebnisse der zweiten Schweizer Gesundheitsbefragung 1997. *Sozial- und Präventivmedizin*. 2002;47:1–10.
- Grotenhermen F. Cannabinoids. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. 2005;4:507–30.
- Burns TL, Ineck JR. Cannabinoid analgesia as a potential new therapeutic option in the treatment of chronic pain. *Ann Pharmacother*. 2006;40:251–60.
- Pryce G, Baker D. Emerging properties of cannabinoid medicines in management of multiple sclerosis. *Trends Neurosci*. 2005;28:272–6.
- Maas AI, Murray G, Henney H 3rd, Kassem N, Legrand V, Mangelus M, et al. Efficacy and safety of dexamabinol in severe traumatic brain injury: results of a phase III randomised, placebo-controlled, clinical trial. *Lancet Neurol*. 2006;5:38–45.
- Matthias P, Tashkin DP, Marques-Magallanes JA, Wilkins JN, Simmons MS. Effects of varying marijuana potency on deposition of tar and delta9-THC in the lung during smoking. *Pharmacol Biochem Behav*. 1997;58:1145–50.
- Kraft B, Kress HG. Cannabinoide und Immunsystem – Menschen, Mäuse und Zellen. *Schmerz*. 2004;18:203–10.
- Tashkin DP. Smoked marijuana as a cause of lung injury. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2005;63:93–100.
- Taylor DR, Hall W. Respiratory health effects of cannabis: position statement of the Thoracic Society of Australia and New Zealand. *Intern Med J*. 2003;33:310–3.
- Guzman M. Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nat Rev Cancer*. 2003;3:745–55.
- Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Sawyer SM, Lynskey M. Reverse gateways? Frequent cannabis use as a predictor of tobacco initiation and nicotine dependence. *Addiction*. 2005;100:1518–25.
- Walsh D, Nelson KA, Mahmoud FA. Established and potential therapeutic applications of cannabinoids in oncology. *Support Care Cancer*. 2003;11:137–43.
- Hall W, Degenhardt L. Medical marijuana initiatives: are they justified? How successful are they likely to be? *CNS Drugs*. 2003;17:689–97.
- Hashibe M, Straif K, Tashkin DP, Morgenstern H, Greenland S, Zhang ZF. Epidemiologic review of marijuana use and cancer risk. *Alcohol*. 2005;35:265–75.
- Steffens S, Veillard NR, Arnaud C, Pelli G, Burger F, Staub C, et al. Low dose oral cannabinoid therapy reduces progression of atherosclerosis in mice. *Nature*. 2005;434:782–6.
- Lamontagne D, Lepicier P, Lagneux C, Bouchard JF. The endogenous cardiac cannabinoid system: a new protective mechanism against myocardial ischemia. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2006;99:242–6.
- Brown TT, Dobs AS. Endocrine effects of marijuana. *J Clin Pharmacol*. 2002;42(11 Suppl):90–6.
- Prentiss D, Power R, Balmas G, Tzuang G, Israelski DM. Patterns of marijuana use among patients with HIV/AIDS followed in a public health care setting. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;35:38–45.
- Furler MD, Einarson TR, Millson M, Walmsley S, Bendayan R. Medicinal and recreational marijuana use by patients infected with HIV. *AIDS Patient Care STDS*. 2004;18:215–28.
- Fried PA. 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.
- Huizink AC, Mulder EJ. Maternal smoking, drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006;30:24–41.
- Hall W, Solowij N, Lemon J. The health and psychological consequences of cannabis use. Monograph series No 2. Canberra: Australian Government Publishing Service; 1994.
- Lynskey M, Hall W. The effects of adolescent cannabis use on educational attainment: a review. *Addiction*. 2000;95:1621–30.
- Grant I, Gonzalez R, Carey CL, Natarajan L, Wolfson T. Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: a meta-analytic study. *J Int Neuropsychol Soc*. 2003;9:679–89.
- Lundqvist T. Cognitive consequences of cannabis use: comparison with abuse of stimulants and heroin with regard to attention, memory and executive functions. *Pharmacol Biochem Behav*. 2005;81:319–30.
- Pope HG Jr., Gruber AJ, Yurgelun-Todd D. Residual neuropsychological effects of cannabis. *Curr Psychiatry Rep*. 2001;3:507–12.
- Pope HG Jr, Gruber AJ, Hudson JI, Cohane G, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association? *Drug Alcohol Depend*. 2003;69:303–10.
- Schaub M, Rössler W, Stohler R. Cannabis und Psychosen – eine Übersicht. *Schweiz Rundsch Med Prax*. 2004;93:967–74.
- Degenhardt L, Hall W. Cannabis and psychosis. *Curr Psychiatry Rep*. 2002;4:191–6.

- 30 Hall W, Degenhardt L. Cannabis use and psychosis: a review of clinical and epidemiological evidence. *Aust N Z J Psychiatry*. 2000;34:26–34.
- 31 Thomas H. Psychiatric symptoms in cannabis users. *Br J Psychiatry*. 1993;163:141–9.
- 32 Phillips LJ, Curry C, Yung AR, Yuen HP, Adlard S, McGorry PD. Cannabis use is not associated with the development of psychosis in an “ultra” high-risk group. *Aust N Z J Psychiatry*. 2002;36:800–6.
- 33 Miller P, Lawrie SM, Hodges A, Clafferty R, Cosway R, Johnstone EC. Genetic liability, illicit drug use, life stress and psychotic symptoms: preliminary findings from the Edinburgh study of people at high risk for schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2001;36:338–42.
- 34 Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME. Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:273–9.
- 35 Leroy S, Griffon N, Bourdel MC, Olié JP, Poirier MF, Krebs MO. Schizophrenia and the cannabinoid receptor type 1 (CB1): Association study using a single-base polymorphism in coding exon 1. *Am J Med Genet*. 2001;105:749–52.
- 36 Arseneault L, Cannon M, Witton J, Murray RM. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry*. 2004;184:110–7.
- 37 Fergusson DM, Horwood J, Swain-Campbell N. Cannabis use and psychological adjustment in adolescence and young adulthood. *Addiction*. 2002;97:1123–35.
- 38 Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Degenhardt L, Lynskey M, Hall W. Cannabis use and mental health in young people: cohort study. *BMJ*. 2002;325:1195–8.
- 39 Kelder S, Murray N, Orpinas P, Prokhorov A, McReynolds L, Zhang Q, et al. Depression and substance use among minority middle-school students. *Am J Pub Health*. 2001;91:761–6.
- 40 Lynskey MT, Glowinski AL, Todorov AA, Bucholz KK, Madden PA, Nelson EC, et al. Major depressive disorder, suicidal ideation, and suicide attempt in twins discordant for cannabis dependence and early-onset cannabis use. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61:1026–32.
- 41 Hatzitaskos P, Soldatos CR, Kokkevi A, Stefanis CN. Substance abuse patterns and their association with psychopathology and type of hostility in male patients with borderline and antisocial personality disorder. *Compr Psychiatry*. 1999;40:278–82.
- 42 Murphy KR, Barkley RA, Bush T. Young adults with attention deficit hyperactivity disorder: subtype differences in comorbidity, educational, and clinical history. *J Nerv Ment Dis*. 2002;190:147–57.
- 43 Tims FM, Dennis ML, Hamilton N, J Buchan B, Diamond G, Funk R, et al. Characteristics and problems of 600 adolescent cannabis abusers in outpatient treatment. *Addiction*. 2002;97(1 Suppl):46–57.
- 44 Schade A, Marquenie LA, Van Balkom AJ, Koeter MW, De Beurs E, Van Den Brink W, et al. Alcohol-dependent patients with comorbid phobic disorders: a comparison between comorbid patients, pure alcohol-dependent and pure phobic patients. *Alcohol*. 2004;39:241–6.

Correspondance:

Dr Michael Schaub
Forschungsgruppe
Substanzstörungen
Zentrum für
Abhängigkeitserkrankungen
Psychiatrische Universitätsklinik
Selnaustrasse 9
CH-8002 Zürich
mschaub@psychology.ch