

11

Effets de la consommation de cannabis sur la descendance chez l'homme et l'animal

L'évidence que les composés actifs du cannabis (en particulier le Δ^9 -THC) passent la barrière placentaire est bien acquise. Les concentrations observées dans le sang fœtal sont au moins égales à celles observées chez la mère. Les concentrations en monoxyde de carbone produit lors de l'inhalation sont également à prendre en considération puisqu'elles peuvent affecter l'oxygénation des tissus fœtaux. La question des effets potentiels du cannabis sur la descendance des femmes consommatrices de cannabis est loin d'être résolue. Si les études sur la croissance fœtale, la durée gestationnelle sont assez cohérentes, celles sur la tératogénicité restent très contradictoires. Quant aux recherches concernant les aspects neurodéveloppementaux chez les enfants à différents âges, seules deux études longitudinales sont disponibles actuellement.

Études chez l'homme

La plupart des études épidémiologiques sont caractérisées par la pauvreté ou l'absence d'informations quant à l'amplitude et la durée de consommation, le temps d'exposition hebdomadaire ou bien encore sur la confirmation analytique. Par ailleurs, le choix des sujets s'effectue souvent dans des milieux dont le niveau socioéconomique est bas, présentant des conditions environnementales postnatales dont on sait qu'elles peuvent altérer l'estimation des effets.

Effets sur la croissance fœtale et l'âge gestationnel

Ces effets sont étudiés après consommation régulière ou occasionnelle des mères pendant la grossesse.

Une consommation régulière et importante de cannabis (6 à 50 joints par semaine) pourrait être associée à une réduction de la croissance fœtale. Une diminution du poids, de la taille et de la durée de la gestation est notée dans de

nombreuses études, après contrôle des autres facteurs de risque. La diminution du poids à la naissance varie de 80 g à 105 g selon les études (Hingson et coll., 1982 ; O'Connell et Fried, 1984, 1991 ; Quazi et coll., 1985 ; Hatch et Bracken, 1986 ; Zuckerman et coll., 1989 ; Sherwood et coll., 1999). Celle de la taille est estimée à 0,5 cm (Zuckerman et coll., 1989), ou n'est pas chiffrée (Quazi et coll., 1985). L'âge gestationnel est diminué (Hingson et coll., 1982 ; O'Connell et Fried, 1984 ; Sherwood et coll., 1999), en moyenne de 0,8 semaine. Une relation dose-réponse est établie pour de fortes consommations (Fried, 1989a et b). Toutefois, Fried et coll. (1999) ne retrouvent pas de diminution du poids de naissance après ajustement sur la consommation maternelle d'alcool et de cigarettes, même pour des consommations supérieures à 6 joints par semaine.

Les études chez les enfants nés de mère consommatrice occasionnelle ne montrent pas de différence significative sur le poids, la taille, le périmètre crânien ou l'âge gestationnel des nouveau-nés (Hatch et Bracken, 1986 ; Day et coll., 1991, 1992 ; Behnke et Eyler, 1993 ; Cornelius et coll., 1995 ; English et coll., 1997 ; Fried et coll., 1999). Day et coll. (1994), dans une étude effectuée sur 149 enfants âgés de 6 ans, exposés de façon modérée en période prénatale, ne notent aucune anomalie staturopondérale. Le risque de prématurité associé à la consommation occasionnelle de cannabis durant la grossesse a été étudié par quelques équipes ; les résultats de ces différentes études restent contradictoires (Hatch et Bracken, 1986 ; Linn et coll., 1983 ; Witter et Niebyl, 1990 ; Sherwood et coll., 1999).

Effets sur le comportement des enfants

Des anomalies du comportement peuvent être observées chez les nouveau-nés de mère consommatrice de cannabis pendant sa grossesse : augmentation des tremblements, atténuation de la réponse visuelle aux stimuli lumineux, altération des pleurs, augmentation de l'impulsivité (Dalterio et coll., 1986 ; Fried, 1989 ; Day et coll., 1991 ; Lester et Dreher, 1989). Ces anomalies pourraient régresser dès le premier mois.

Dans une étude effectuée en Jamaïque, la consommation maternelle de cannabis était associée à de meilleurs scores comportementaux (plus grande vivacité, moindre irritabilité...) chez des nourrissons de 1 mois nés de mère consommatrice, en comparaison de nourrissons nés de mère non consommatrice (Dreher et coll., 1994). Toutefois, les auteurs notent que l'environnement postnatal des nourrissons nés de mère consommatrice pourrait être plus favorable en raison du niveau socioéconomique plus élevé de ces populations.

Les études menées chez des enfants de 1, 2 ou 3 ans exposés en période prénatale ne relèvent ni trouble du langage, ni diminution des performances mentales, ni anomalie du comportement (Day et coll., 1994 ; Chandler et coll., 1996). Cependant, Fried et Watkinson (1990) rapportent la persistance de l'atténuation de la réponse visuelle aux stimuli lumineux et une diminution

des scores de mémoire chez des enfants de 4 ans exposés en période prénatale, cette anomalie n'étant pas retrouvée chez ces enfants à 5-6 ans (Fried et coll., 1992). Deux études (Fried et Watkinson 1994, Leech et coll. 1999) signalent une augmentation de l'impulsivité et une diminution de l'attention chez des enfants de 6 ans. Des altérations du sommeil sont rapportées chez des enfants de 3 ans exposés en période périnatale, par rapport à un groupe témoin (Dahl et coll., 1995).

Il n'existe actuellement que deux études de cohortes longitudinales qui ont recherché les conséquences possibles d'une exposition prénatale chez les enfants d'âge scolaire. Dans l'étude OPPS (*Ottawa Prenatal Prospective Study*) initiée en 1978 dans une population blanche de classe moyenne, les auteurs (Fried et coll., 1998 ; Fried et Watkinson, 2000) ont mis en évidence, chez les enfants de 9-12 ans, une relation entre exposition et perturbations des processus cognitifs supérieurs en utilisant des tests neuropsychologiques issus du WISC-III permettant d'explorer les fonctions exécutives. Par ailleurs, Goldschmidt et coll. (2000), dans une autre étude prospective sur 636 sujets (*Maternal Health Practices and Child Development*) concluent à une relation significative entre les troubles du comportement (repérés par des tâches complexes de nature visuoperceptive) à l'âge de 10 ans et l'exposition prénatale au cannabis. Si les résultats de ces deux études prospectives semblent bien converger (Fried et Smith, 2001) en ce qui concerne les perturbations des fonctions exécutives repérables à un certain âge, il ne faut toutefois pas oublier que l'environnement postnatal peut jouer un rôle important dans la persistance des anomalies du comportement.

Tératogénicité

D'après les études prospectives ou rétrospectives de recherche de malformations, la fréquence des anomalies physiques mineures n'est globalement pas plus importante que celle attendue chez les enfants de mères non consommatrices (Tennes et Blackard, 1980 ; Linn et coll., 1983 ; O'Connell et Fried, 1984 ; Zuckerman et coll., 1989 ; Witter et Fried, 1990 ; Day et coll., 1991 ; Astley et coll., 1992).

Cornelius et coll. (1995) rapportent que la consommation de cannabis durant le premier trimestre de grossesse est associée, chez des adolescentes de race blanche uniquement, à une augmentation de la fréquence d'enfants présentant trois anomalies mineures ou plus. Quazi et coll. (1985) notent des anomalies structurales mineures chez 5 enfants de mères consommant 2 à 14 joints par semaine. La nature non spécifique de ces anomalies ne permet toutefois pas d'établir une relation certaine avec la consommation de cannabis.

Une étude rétrospective effectuée sur 12 424 femmes ne permet pas de conclure à une incidence significative de la consommation de cannabis sur les malformations majeures, d'autres variables intervenant, en particulier l'alcool

et le tabac (Linn et coll., 1983). Les anomalies de fermeture du tube neural ne sont pas non plus en relation avec la consommation maternelle de cannabis dans une étude cas-témoins pourtant sur 538 enfants (Shaw et coll., 1996). Des gastroschisis (malformation congénitale dans laquelle l'estomac reste ouvert) liées à l'imprégnation prénatale des nouveau-nés sont notées dans une étude cas-témoins portant sur 110 enfants (Torfs et coll., 1994).

Études chez l'animal

Les études animales utilisent des extraits de cannabis ou du Δ^9 -THC. Ce sont pour la plupart des études anciennes, menées sur plusieurs espèces animales. Les doses utilisées sont très largement supérieures aux consommations décrites chez l'homme.

La plupart des études montrent qu'à fortes doses la croissance fœtale est retardée, et la mortalité embryonnaire ou fœtale augmentée, quelle que soit l'espèce (Cozens et coll., 1978, 1980 ; Asch et Smith, 1986 ; Nahas et Frick, 1986). Des altérations du comportement (intégration sociale et comportement sexuel) sont observées chez le rat, en particulier chez le mâle (Navarro et coll., 1995, 1996 ; Rubio et coll., 1995).

Les résultats des études animales manquent de cohérence quant aux effets tératogènes associés à l'exposition prénatale des rongeurs et des primates aux extraits de cannabis. Une embryotoxicité, mais pas de tératogénicité, est rapportée chez la souris (Persaud et Ellington, 1967, 1968) et chez le lapin (Nahas et Frick, 1986). Des anomalies des membres, des doigts et de la fermeture du tube neural, retrouvées chez 57 % des rats exposés (Persaud et Ellington, 1967), n'ont jamais pu être reproduites (Pace et coll., 1971). Des extraits de résine injectés à des hamsters n'ont pas induit de fréquences de malformations plus élevées que celles attendues (Gerber et coll., 1969b). Chez les lapins, de fortes doses d'extraits de résine ont induit des anomalies de la fermeture du tube neural et une phocomélie (malformation où les mains et les pieds semblent directement rattachés au tronc) chez 33 % des descendants exposés (Gerber et coll., 1969b), tandis que des doses comparables à celles consommées chez l'homme ne montrent aucune anomalie du squelette ou des tissus mous (Rosenkrantz et coll., 1986).

Les études animales avec le Δ^9 -THC seul sont tout aussi contradictoires. Dans de nombreuses études, aucun effet tératogène n'est noté chez les souris (Fleishman et coll., 1975), les rats (Borgen et coll., 1973 ; Barnerjee et coll., 1975), les hamsters (Joneja, 1977), les chimpanzés (Grilly et coll., 1974) ou les lapins (Sofia et coll., 1979 ; Cozens et coll., 1980). Toutefois, l'administration orale de Δ^9 -THC à des souris à la dose de 200 mg/kg à J8, J9, J10 produit une augmentation des malformations, en particulier de type hernie ombilicale, pied bot ou fente palatine (Joneja, 1976). Ces malformations ne sont pas

reproduites si l'administration est pratiquée en sous-cutanée ou en intraveineuse. Des fentes palatines sont retrouvées chez 50 % des souris exposées *in utero* (Mantilla-Plata et coll., 1973 ; Fournier et coll., 1976). Enfin, chez le singe rhésus, des injections de Δ^9 -THC à la dose de 2,5 mg/kg/j à différents stades de la gestation entraînent des avortements dans les jours qui suivent (Asch et Smith, 1986).

En conclusion, l'analyse de la littérature quant aux effets sur la descendance des femmes ayant eu pendant leur grossesse une consommation régulière et importante de cannabis permet de conclure à l'existence d'une réduction de la croissance fœtale et d'anomalies du comportement en général rapidement régressives, et à l'absence de tératogénicité sévère, les anomalies mineures rencontrées n'étant pas plus importantes que celles attendues chez les enfants de mère non consommatrices.

L'analyse des études animales, pour la plupart anciennes, confirme les données humaines, en dehors des effets tératogènes qui ont été décrits chez l'animal pour des doses bien supérieures à celles consommées par l'homme.

L'accroissement récent et important de la consommation de cannabis rend nécessaire la mise en place d'études de suivi des enfants de mères consommatrices régulières, ce qui permettrait également d'évaluer en France la prévalence, inconnue aujourd'hui, de la consommation de cannabis chez la femme enceinte. L'existence d'effets subtils sur le comportement des enfants d'âge scolaire, relatée dans deux études longitudinales, mériterait d'être prise en considération par le développement d'études à long terme.

BIBLIOGRAPHIE

- ASCH RH, SMITH CG. Effects of 9-THC, the principle psychoactive component of marijuana, during pregnancy in the rhesus monkey. *J Reprod Med* 1986, **31** : 1071-1081
- ASTLEY SJ, CLARREN SK, LITTLE RE, SAMPSON PD, DALING JR. Analysis of facial shape in children gestationally exposed to marijuana, alcohol, and/or cocaïne. *Pediatrics* 1992, **89** : 67-77
- BANERJEE BN, GALBREATH C, SOFIA RD. Teratological evaluation of synthetic delta-9-tetrahydrocannabinol. *Teratology* 1975, **11** : 99-102
- BEHNKE M, EYLER FD. The consequences of prenatal substance use for the developing fetus, newborn, and young child. *Int J Addict* 1993, **28** : 1341-1391
- BORGEN LA, DAVIS WM, PACE HB. Effects of prenatal delta-9-tetrahydrocannabinol on development of rat offspring. *Pharm Biochem Behav* 1973, **1** : 203-206
- CHANDLER LS, RICHARDSON GA, GALLAGHER JD, DAY NL. Prenatal exposure to alcohol and marijuana : effects on motor development of preschool children. *Alcohol Clin Exp Res* 1996, **20** : 455-461

- CORNELIUS MD, TAYLOR PM, GEVA D, DAY NL. Prenatal tobacco and marijuana use among adolescents : effects on offspring gestational age, growth, and morphology. *Pediatrics* 1995, **95** : 738-743
- COZENS D, NAHAS G, HARVEY D, HARDY N, WOLFF E. Fetotoxicity of cannabis extracts. *Bull Acad Natl Med* 1980, **164** : 276-281
- COZENS DD, CLARK R, PALMER AK, HARDY N, NAHAS GG, HARVEY DJ. The effect of a crude marihuana extract on embryonic and foetal development of the rabbit. *Adv Biosci* 1978, **22-23** : 469-477
- DAHL RE, SCHER MS, WILLIAMSON DE, ROBLES N, DAY N. A longitudinal study of prenatal marijuana use. Effects on sleep and arousal at age 3 years. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995, **149** : 145-150
- DALTERIO S, THOMFORD PJ, MICHAEL SD, DE ANGELOL, MAYFIELD D. Perinatal cannabinoid exposure : Effects on hepatic cytochrome P-450 and plasma protein levels in male mice. *Teratology* 1986, **33** : 195-201
- DAY N, CORNELIUS M, GOLDSCHMIDT L. The effects of prenatal tobacco and marijuana use on offspring growth from birth through 3 years of age. *Neurotoxicol Teratol* 1992, **14** : 407-414
- DAY N, SAMBAMOORTHY U, TAYLOR P. Prenatal marijuana use and neonatal outcome. *Neurotoxicol teratol* 1991, **13** : 329-334
- DAY NL, RICHARDSON GA, GEVA D, ROBLES N. Alcohol, marijuana, and tobacco : effects of prenatal exposure on offspring growth and morphology at age six. *Alcohol Clin Exp Res* 1994, **18** : 786-794
- DREHER MC, NUGENT K, HUDGINS R. Prenatal marijuana exposure and neonatal outcomes in Jamaica : an ethnographic study. *Pediatrics* 1994, **93** : 254-260
- ENGLISH DR, HULSE GK, MILNE E, HOLMAN CD, BOWER CI. Maternal cannabis use and birth weight : a meta-analysis. *Addiction* 1997, **92** : 1553-1560
- FLEISCHMAN RW, HAYDEN DW, ROSENKRANTZ H, BRAUDE MC. Teratologic evaluation of delta-9-tetrahydrocannabinol in mice, including a review of the literature. *Teratology* 1975, **12** : 47-50
- FOURNIER E, ROSENBERG E, HARDY N, NAHAS G. Teratologic effects of cannabis extracts in rabbits : a preliminary study. In : *Marihuana : Chemistry, biochemistry, and cellular effects*. NAHAS GG, éd. 1976, 457-468
- FRIED PA, O'CONNELL CM, WATKINSON B. 60- and 72-month follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes, and alcohol : cognitive and language assessment. *J Dev Behav Pediatr* 1992, **13** : 383-391
- FRIED PA, WATKINSON B, GRAY R. Growth from birth to early adolescence in offspring prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicol Teratol* 1999, **21** : 513-525
- FRIED PA, WATKINSON B. 36- and 48-month neurobehavioral follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes, and alcohol. *J Dev Behav Pediatr* 1990, **11** : 49-58
- FRIED PA. Postnatal consequences of maternal marijuana use in humans. *Ann N Y Acad Sci* 1989a, **562** : 123-132

- FRIED PA. Cigarettes and marijuana : are there measurable long-term neurobehavioral teratogenic effects ? *Neurotoxicology* 1989b, **10** : 577-583
- 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
- GERBER WF, SCHRAMM LC. Effect of marijuana extract on fetal hamsters and rabbits. *Toxicol Appl Pharmacol* 1969b, **14** : 276-282
- GERBER WF, SCHRAMM LC. Teratogenicity of marijuana extract as influenced by plant origin and seasonal variation. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1969a, **177** : 224-230
- GOLDSCHMIDT L, DAY NL, RICHARDSON GA. Effects of prenatal marijuana exposure on child behavior problems at age 10. *Neurotoxicol Teratol* 2000, **22** : 325-336
- GRILLY DM, FERRARO DP, BRAUDE MC. Observations on the reproductive activity of chimpanzees following long-term exposure to marijuana. *Pharmacology* 1974, **11** : 304-307
- GURNACK AM, PAUL W. Factors related to perinatal substance abuse in a California county. *Percept Mot Skills* 1997, **84** : 1403-1408
- HATCH EE, BRACKEN MB. Effect of marijuana use in pregnancy on fetal growth. *Am J Epidemiol* 1986, **124** : 986-993
- HINGSON R, ALPERT JJ, DAY N, DOOLING E, KAYNE H et coll. Effects of maternal drinking and marijuana use on fetal growth and development. *Pediatrics* 1982, **70** : 539-546
- HUTCHINGS DE, BRAKE SC, BANKS AN, NERO TJ, DICK LS, ZMITROVICH AC. Prenatal delta-9-tetrahydrocannabinol in the rat : effects on auditory startle in adulthood. *Neurotoxicol Teratol* 1991b, **13** : 413-416
- HUTCHINGS DE, FICO TA, BANKS AN, DICK LS, BRAKE SC. Prenatal delta-9-tetrahydrocannabinol in the rat : effects on postweaning growth. *Neurotoxicol Teratol* 1991a, **13** : 245-248
- JONEJA MG. A study of teratological effects of intravenous, subcutaneous and intragastric administration of delta-9- tetrahydrocannabinol in mice. *Toxicol Appl Pharm* 1976, **36** : 151-162
- JONEJA MG. Effects of delta-9- tetrahydrocannabinol on hamster fetuses. *J Toxicol Environ Health* 1977, **2** : 1031-1040
- LEECH SL, RICHARDSON GA, GOLDSCHMIDT L, DAY NL. Prenatal substance exposure : effects on attention and impulsivity of 6-year-olds. *Neurotoxicol Teratol* 1999, **21** : 109-118
- LESTER BM, DREHER M. Effects of marijuana use during pregnancy on newborn cry. *Child Dev* 1989, **60** : 765-771
- LINN S, SCHOENBAUM SC, MONSON RR, ROSNER R, STUBBLEFIELD PC, RYAN KJ. The association of marijuana use with outcome of pregnancy. *Am J Public Health* 1983, **73** : 1161-1164
- MANTILLA-PLATA IB, CLEWE GL, HARBISON RD. Teratogenic and mutagenic studies of delta-9-tetrahydrocannabinol in mice. *Fed Proc* 1973, **32** : 746
- NAHAS G, FRICK HC. Developmental effects of cannabis. *Neurotoxicology* 1986, **7** : 381-395

- NAVARRO M, DE MIGUEL R, RODRIGUEZ DE FONSECA F, RAMOS JA, FERNANDEZ-RUIZ JJ. Perinatal cannabinoid exposure modifies the sociosexual approach behavior and the mesolimbic dopaminergic activity of adult male rats. *Behav Brain Res* 1996, **75** : 91-98
- NAVARRO M, RUBIO P, DE FONSECA FR. Behavioural consequences of maternal exposure to natural cannabinoids in rats. *Psychopharmacology* 1995, **122** : 1-14
- O'CONNELL CM, FRIED PA. An investigation of prenatal cannabis exposure and minor physical anomalies in a low risk population. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1984, **6** : 345-350
- O'CONNELL CM, FRIED PA. Prenatal exposure to cannabis : A preliminary report of postnatal consequences in school-age children. *Neurotoxicol Teratol* 1991, **13** : 631-639
- PACE HB, DAVIS M, BORGES LA. Teratogenesis and marijuana. *Ann NY Acad Sci* 1971, **191** : 123-131
- PERSAUD TVN, ELLINGTON AC. Cannabis in early pregnancy. *Lancet* 1967, **2** : 1306
- PERSAUD TVN, ELLINGTON AC. Teratogenic activity of cannabis resin. *Lancet* 1968, **2** : 406-407
- QUAZI QH, MARIANO E, MILMAN DH. Abnormalities in offspring associated with prenatal marihuana exposure. *Dev Pharmacol Ther* 1985, **8** : 141-148
- ROSENKRANTZ H, GRANT RJ, FLEISCHMAN RW, BAKER JR. Marijuana induced embryotoxicity in the rabbit. *Fund Appl Toxicol* 1986, **7** : 236-243
- RUBIO P, RODRIGUEZ DE FONSECA F, MUNOZ RM, ARIZNAVARRETA C, MARTIN-CALDERON JL, NAVARRO M. Long-term behavioral effects of perinatal exposure to delta 9-tetrahydrocannabinol in rats : possible role of pituitary-adrenal axis. *Life Sci* 1995, **56** : 2169-2176
- SHAW GM, VELIE EM, MORLAND KB. Parental recreational drug use and risk for neural tube defects. *Am J Epidemiol* 1996, **144** : 1155-1160
- SHERWOOD RA, KEATING J, KAVVADIA V, GREENOUGH A, PETERS TJ. Substance misuse in early pregnancy and relationship to fetal outcome. *Eur J Pediatr* 1999, **158** : 488-492
- SOFIA RD, STRASBAUGH JE, BANERJEE BN. Teratologic evaluation of synthetic delta-9-tetrahydrocannabinol. *Teratology* 1979, **19** : 361-366
- TENNES K, BLACKARD C. Maternal alcohol consumption, birth weight, and minor physical anomalies. *Am J Obstet Gynecol* 1980, **138** : 774-780
- TORFS CP, VELIE EM, OECHSLI FW, BATESON TF, CURRY CJ. A population-based study of gastroschisis demographic, pregnancy, and lifestyle risk factors. *Teratology* 1994, **50** : 44-53
- WITTER FR, NIEBYL JR. Marijuana use in pregnancy and pregnancy outcome. *Am J Perinatol* 1990, **7** : 36-38
- ZUCKERMAN B, FRANK DA, HINGSON R, AMARO H, LEVENSON SM et coll. Effects of maternal marijuana and cocaine use on fetal growth. *N Engl J Med* 1989, **320** : 762-768