

Cancer et cannabis

41

Dr Annie J. Sasco

*Centre international de recherche
sur le cancer, Lyon*

*Institut national de la santé
et de la recherche médicale, Lyon*

Hervé Besson

*Centre international de recherche
sur le cancer, Lyon*

Aujourd'hui, dans la population française adulte (18-75 ans), plus d'un individu sur cinq a déjà expérimenté le cannabis (Beck 2001; Beck et Legleye 2003a et 2003b). De plus, chez les jeunes français de 17 ans, l'usage répété de cannabis (au moins 10 fois dans l'année) a subi une forte croissance au cours des 10 dernières années¹.

Cette récente diffusion du cannabis pourrait s'accompagner dans le futur d'une consommation plus intense et plus durable. Or diverses publications suggèrent une relation causale entre le fait de fumer du cannabis et le risque de cancer.

Afin de faire le point sur les plus récentes avancées en la matière, nous avons réactualisé une revue de la littérature menée en 2000 (Carriot et Sasco, 2000).

Études cellulaires et moléculaires et études expérimentales chez l'animal

Les études de mutagénicité sur des systèmes bactériens (*Salmonella typhimurium*) avec ou sans activation métabolique donnent des résul-

tats contradictoires. Certaines études sont négatives (Zeiger, 1988) y compris pour l'acétone contenue dans les feuilles non consommées (Busch, 1979) alors qu'une autre étude (Wehner, 1980) a montré que le goudron et la fumée du cannabis provoquent des mutations similaires à celles du tabac.

La phase goudronneuse de la fumée de marijuana contient la plupart des carcinogènes de la fumée de tabac et 50 % en plus d'hydrocarbures polycycliques aromatiques (HPA) (Tashkin, 1993). L'utilisation de marijuana par rapport à celle du tabac entraîne une exposition des poumons à la fumée nettement supérieure (Fligiel, 1997) du fait de la profondeur de l'inhalation et de la rétention de la fumée plus prolongée. L'augmentation de l'expression dans l'épithélium bronchique de divers marqueurs associés à un risque élevé de cancer bronchique est rapportée chez des sujets exposés à la fumée du cannabis (Barsky, 1998). De même, les lymphocytes des fumeurs de cannabis présentent des altérations chromosomiques (Chiesara, 1983) et plus particulièrement une augmentation de fréquence des mutations du gène *hprt* (Ammenheuser, 1997). Ammenheuser (1994; 1998) a également docu-

1 - Voir aussi sur ce sujet l'article de F Beck, S Legleye, I Obradovic, *De l'observation des usages à la mesure de l'usage problématique de cannabis. Éléments de comparaisons internationales*, page 8 de ce dossier

menté une fréquence des mutations au niveau des lymphocytes et notamment du gène *hprt* trois fois plus importante chez les mères fumant de la marijuana et leurs enfants par rapport à des mères ne fumant pas.

La phase gazeuse de la fumée de la plante et ses composés dont le Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) induisent des stress oxydatifs sur des lignées de cellules humaines endothéliales pulmonaires et de macrophages alvéolaires (Sarafian, 1999).

42

Lors d'autres études *in vitro* sur des cellules pulmonaires humaines (Van Hoozen et Cross, 1997) ou animales (Stein et Stein, 1984), l'exposition à la fumée de cannabis entraîne des proliférations cellulaires.

Par ailleurs, le THC induirait l'activité enzymatique du cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) d'une façon supérieure à celle enregistrée lorsque les cellules sont exposées à des goudrons de tabac (Roth, 2001). Or, le CYP1A1 est une enzyme qui transforme les HPAs en carcinogènes actifs chez l'être humain (Hecht, 1993 ; Denissenko, 1996).

De plus, le THC agit sur le système immunitaire. Il inhibe la cytotoxicité des cellules naturelles tueuses (Specter et Lancz, 1991) et diminue l'action anti-tumorale des lymphocytes par induction d'un déséquilibre qualitatif des cytokines (Srivastava, 1998 ; Zhu, 2000), voire peut induire une prolifération myéloblastique (Murison, 1987). L'altération de la régulation du contrôle de la croissance et l'induction de la prolifération cellulaire que le THC entraîne est un facteur de tumorigénèse.

Des études menées chez l'animal (Galve-Roperh, 2000) ont mis l'accent sur l'activité anti-promotrice du Δ^9 -THC, principe actif majeur du cannabis, sur les gliomes de souris. Par contre, appliqué sur la peau de souris, le goudron issu du cannabis induit, entre autres, une métaplasie squameuse des glandes sébacées (Cottrell, 1973).

Enfin, certaines recherches rapportent le développement de fibrosarcomes au point d'injection du THC chez la souris (Szepsenwol, 1978), ou une augmentation des adénocarcinomes mammaires chez des rates ovariectomisées et irradiées, auxquelles a été injecté du THC par voie intrapéritonéale (Montour, 1981).

Études épidémiologiques

La première étude disponible sur le cancer du poumon a été réalisée en Tunisie (Hsairi, 1993). Elle a inclus 110 personnes diagnostiquées pour un cancer bronchique primitif et 110 témoins de population appariés sur l'âge, le sexe et la consommation moyenne de cigarettes par jour. L'odds ratio² (OR) ajusté sur l'âge, le sexe, la consommation de tabac, l'utilisation de tabac à priser et de pipe à eau pour les personnes consommant du cannabis par rapport à celles n'en consommant pas est de 8,2 (1,3-15,5). Une étude récente menée au Maroc par notre équipe a porté sur 118 cas incidents de cancer du poumon et 235 témoins appariés sur l'âge, le sexe et le lieu de résidence. Les OR conditionnels ont été ajustés sur le statut tabagique, le tabagisme passif, les antécédents de bronchite chronique, les expositions professionnelles ainsi que les expositions domestiques comme l'utilisation de charbon, la ventilation de la cuisine et l'éclairage à la bougie. L'OR est augmenté à 1,93 (0,57-6,58) pour les fumeurs de haschisch/kiff et à 6,67 (1,65-26,90) pour les personnes consommant à la fois du haschisch/kiff et d'autres formes de tabac que celui fumé (Sasco, 2002). Les cancers des voies aérodigestives supérieures ont été étudiés dans une étude réalisée aux États-Unis (Zhang, 1999). Elle a mis en évidence un OR ajusté sur l'âge, le sexe, la race, le niveau d'étude et la consommation d'alcool et de tabac à 2,6 (1,1-6,6) pour la consommation de cannabis. Les consommations élevées (plus d'un joint/jour ou plus de 5 ans d'usage) sont associées à des OR de l'ordre de 5. Les sujets fumeurs de tabac et de cannabis ont un OR à 36,1 (3,6-358). Ces résultats portant sur 173 cas et 176 témoins n'ont cependant pas été confirmés dans l'étude de Rosenblatt incluant 615 témoins de population et 407 cas de cancers épidermoïdes de la bouche, qui, pour le moment, n'est disponible que sous forme de résumé et non pas de publication complète (Rosenblatt, 2001).

Aucun accroissement de risque n'a été observé pour les cancers des voies aérodigestives supérieures et les cancers des poumons dans une étude de cohorte portant sur 65 000 personnes (Sidney, 1997). Cependant, les sujets étaient jeunes (moins de 49 ans) et le suivi court

2 - L'odds ratio (« rapport des cotes » en français) est une estimation du risque relatif et donc mesure par combien le risque de la maladie est multiplié chez les personnes exposées par rapport aux personnes non-exposées. Il représente le rapport des « chances » d'être ou non malade selon la présence ou non du facteur d'exposition. En langage statistique, l'odds ratio est le rapport de la cote de l'événement dans le groupe traité divisé par la cote de l'événement dans le groupe contrôle. La cote (odds) est égale à $c = r / (1 - r)$ où « r » est la fréquence de l'événement. Ainsi la cote est le rapport du nombre de patients présentant l'événement (r) divisé par le nombre de patients ne présentant pas l'événement (1-r). Par exemple, une cote de 0,25 correspond au rapport 2/8 et signifie que pour 2 patients présentant l'événement, 8 ne le présentent pas [$0,25 = 2/8 = r/(1-r)$]

(8,5 ans en moyenne). Par contre, le risque relatif de cancer de la prostate était à 3,1 (1,0-9,5) et celui du col de l'utérus à 1,4 (1,0-2,1), peut-être en lien avec un facteur de confusion lié aux modifications hormonales ou à l'activité sexuelle.

Les dernières données concernent les tumeurs de l'enfant. Une étude (Robison, 1989) a trouvé un OR de 11,0 (1,4-85,2) pour les leucémies aiguës non lymphoblastiques en lien avec l'utilisation de cannabis par la mère avant ou pendant la grossesse. Une autre étude (Kuijten, 1990) a montré un OR à 2,8 (0,9-9,9) d'astrocytome pour l'exposition gestationnelle à la marijuana.

Conclusion

Les quelques données disponibles sont en faveur d'un risque cancérigène du cannabis fumé. Il paraît logique puisque l'essentiel du risque est lié à l'assimilation par le fumeur des produits de combustion qu'il s'agisse de tabac ou de cannabis. Des études en cours au Maghreb permettront une évaluation plus fine de l'effet de la dose, définie surtout en fonction de la durée d'utilisation du produit. Il reste à évaluer l'éventuel effet cancérigène du cannabis fumé dans notre pays, puis éventuellement de le comparer avec celui du cannabis sous les formes autres que fumées. - Annie J.

Sasco, Hervé Besson

Études épidémiologiques

1 ^{er} auteur et année de publication	types d'étude	principaux résultats odds ratio (OR) / risque relatif (RR) (intervalle de confiance à 95 %)
Robison, 1989	étude cas-témoin sur les leucémies aiguës non lymphoblastiques de l'enfant	OR = 11 (1,42-85,2) pour l'usage de cannabis par la mère avant ou pendant la grossesse
Kuijten, 1990	étude cas-témoin sur les astrocytomes de l'enfant	OR = 2,8 (0,9-9,9) pour l'exposition gestationnelle à la marijuana
Hsairi, 1993	étude cas-témoin sur le cancer bronchique	OR = 8,2 (1,3-15,5)
Sidney, 1997	étude rétrospective de cohorte	cancer de la prostate : RR = 3,1 (1,0-9,5) col de l'utérus RR = 1,4 (1,0-2,1) pas d'augmentation du risque des cancers liés au tabac
Zhang, 1999	étude cas-témoin sur les cancers des voies aérodigestives supérieures	OR = 2,6 (1,1-6,6) pour tous les sujets OR = 3,1 (1,0-9,7) chez les moins de 55 ans
Rosenblatt, 2001	étude cas-témoin sur les carcinomes des cellules squameuses buccales	OR = 0,9 (0,6-1,3)
Sasco, 2002	étude cas-témoin sur le cancer du poumon	OR = 1,93 (0,57-6,58) pour les fumeurs de haschisch/kiff OR = 6,67 (1,65-26,90) pour les consommateurs de tabac à priser et de haschisch/kiff

Bibliographie

1. Ammenheuser MM, Berenson NJ, Stiglich EB, Whorton EB Jr : *Elevated frequencies of hprt mutant lymphocytes in cigarette-smoking mothers and their newborns*, Mutation Research 304 : 285-294 (1994)
2. Ammenheuser MM, Hastings DA, Whorton EB Jr, Ward JB Jr : *Frequencies of hprt mutant lymphocytes in smokers, non-smokers, and former smokers*, Environmental and Molecular Mutagenesis 30 : 131-138 (1997)
3. Ammenheuser MM, Berenson AB, Babiak AE, Singleton CR, Whorton EB Jr : *Frequencies of hprt mutant lymphocytes in marijuana-smoking mothers and their newborns*, Mutation Research 403 : 55-64 (1998)
4. Barsky SH, Roth MD, Kleerup EC, Simmons M, Tashkin DP : *Histopathologic and molecular alterations in bronchial epithelium in habitual smokers of marijuana, cocaine, and/or tobacco*, Journal of the National Cancer Institute 90 : 1198-1205 (1998)
5. Beck F, Legleye S, Peretti-Watel P : *Drogues illicites: pratiques et attitudes*, In Baromètre santé 2000, vol. 2, Résultats, Éditions du CFES, Vanves : 237-274 (2001)
6. Beck F, Legleye S : *Les adultes et les drogues en France : niveaux d'usage et évolutions récentes*, Tendances n° 30, 2003a, 6p
7. Beck F, Legleye S : *Évolutions récentes des usages de drogues à 17 ans : Escapad 2000-2002*, Tendances n° 29, 4p (2003b)
8. Busch FW, Seid DA, Wei ET : *Mutagenic activity of marijuana smoke condensates*, Cancer Letters 6 : 319-324 (1979)
9. Carriot F, Sasco AJ : *Cannabis et cancer*, Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique 48 : 473-483 (2000)
10. Chiesara E, Rizzi R : *Chromosome damage in heroin-marijuana and marijuana addicts*, Archives of Toxicology 6 : 128-130 (1983)
11. Cottrell JC, Sohn SS, Vogel WH : *Toxic effects of marijuana tar on mouse skin*, Archives of Environmental Health 26 : 277-278 (1973)
12. Denissenko MF, Pao A, Tang MS, Pfeifer GP : *Preferential formation of benzo[a]pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in p53*, Science 274 : 430-432 (1996)
13. Fligiel SE, Roth MD, Kleerup EC, Barsky SH, Simmons MS, Tashkin DP : *Tracheobronchial histopathology in habitual smokers of cocaine, marijuana, and/or tobacco*, Chest 112 : 319-326 (1997)
14. Galve-Roperh I, Sanchez C, Cortes ML, del Pulgar TG, Izquierdo M, Guzman M : *Anti-tumoral action of cannabinoids : Involvement of sustained ceramide accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation*, Nature Medicine 6 : 313-319 (2000)
15. Hecht SS, Carmella SG, Murphy SE, Foiles PG, Chung FL : *Carcinogen biomarkers related to smoking and upper aerodigestive tract cancer*, Journal of Cellular Biochemistry, suppl 17F : 27-35 (1993)
16. Hsairi M, Achour N, Zouari B, Ben Romdhane H, Achour A, Maalej M, Nacef T : *Facteurs étiologiques du cancer bronchique primitif en Tunisie*, La Tunisie Médicale 71 : 265-268 (1993)
17. Kuijten RR, Bunin GR, Nass CC, Meadows AT : *Gestational and familial risk factors for childhood astrocytoma : results of a case-control study*, Cancer Research 50 : 2608-2612 (1990)
18. Montour JL, Dutz W, Harris LS : *Modification of radiation carcinogenesis by marijuana*, Cancer 47 : 1279-1285 (1981)
19. Murison G, Chubb CB, Maeda S, Gemmell AM, Huberman E : *Cannabinoids induce incomplete maturation of cultured human leukemia cells*, Proceedings of the National Academy of Sciences of the US of America 84 : 5414-5418 (1987)

20. Robison LL, Buckley JD, Daigle AE, Wells R, Benjamin D, Arthur DC, Hammond GD : *Maternal drug use and risk of childhood nonlymphoblastic leukemia among offspring. An epidemiologic investigation implicating marijuana (A report from the Childrens Cancer Study Group)*, *Cancer* 63 : 1904-1911 (1989)
21. Rosenblatt KA, Doody DR, Fitzgibbons D, Daling JR, Schwartz SM : *Marijuana use is not associated with the risk of oral squamous cell carcinoma : Results from a population-based study. Abstract 4762*, Proceedings of the American Association for Cancer Research 42 : 887 (2001)
22. Roth MD, Marques-Magallanes JA, Yuan M, Sun W, Tashkin DP, Hankinson O : *Induction and regulation of the carcinogen-metabolizing enzyme CYP1A1 by marijuana smoke and Δ^9 -tetrahydrocannabinol*, *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 24 : 339-344 (2001)
23. Sarafian TA, Marques-Magallanes JA, Shau H, Tashkin D, Roth MD : *Oxidative stress produced by marijuana smoke. An adverse effect enhanced by cannabinoids*, *American Journal of Respiratory Cell Molecular Biology* 20 : 1286-1293 (1999)
24. Sasco AJ, Merrill RM, Dari I, Benhaïm-Luzon V, Carriot F, Cann CI, Bartal M : *A case-control study of lung cancer in Casablanca, Morocco*, *Cancer Causes and Control* 13 : 609-616 (2002)
25. Sidney S, Quesenberry CP Jr, Friedman GD, Tekawa AS : *Marijuana use and cancer incidence (California, US)*, *Cancer Causes and Control* 8 : 722-728 (1997)
26. Specter S, Lancz G : *Effects of marijuana on human natural killer cell activity*, in : Friedman H (ed.) *Drugs of abuse, immunity, and immunodeficiency*, Plenum Press, New York : 47-56 (1991)
27. Srivastava MD, Srivastava BI, Brouhard B : *Delta-9 tetrahydrocannabinol and cannabidiol alter cytokine production by human immune cells*, *Immunopharmacology* 40 : 179-185 (1998)
28. Stein GS, Stein JL : *Effects of cannabinoids on gene expression*, *NIDA Research Monograph* 44 : 5-24 (1984)
29. Szepsenwol J, Fletcher J, Murison GL, Toro-Goyco E : *Long-term effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in mice*, *Advances in the Biosciences* 22-23 : 359-370 (1978)
30. Tashkin DP : *Is frequent marijuana smoking harmful to health ?* *The Western Journal of Medicine* 158 : 635-637 (1993)
31. Van Hoozen BE, Cross CE : *Respiratory tract effects of marijuana*, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* 15 : 243-269 (1997)
32. Wehner FC, van Rensburg SJ, Thiel PG : *Mutagenicity of marijuana and Transkei tobacco smoke condensates in the Salmonella/microsome assay*, *Mutation Research* 77 : 135-142 (1980)
33. Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlr T, Mortelmans K : *Salmonella mutagenicity tests : IV. Results from the testing of 300 chemicals*, *Environmental and Molecular Mutagenesis* 11 : 1-157 (1988)
34. Zhang ZF, Morgenstern H, Spitz MR, Tashkin DP, Yu GP, Marshall JR, Hsu TC, Schantz SP : *Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck*, *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 8 : 1071-1078 (1999)
35. Zhu LX, Sharma S, Stolina M, Gardner B, Roth MD, Tashkin DP, Dubinett SM : *Delta-9-tetrahydrocannabinol inhibits antitumor immunity by a CB2 receptor-mediated, cytokine-dependent pathway*, *Journal of Immunology* 165 : 373-380 (2000)