

CANNABIS: CONSÉQUENCES SUR LA GROSSESSE, LE DÉVELOPPEMENT FŒTAL ET LES RÉSULTATS CLINIQUES À LONG TERME

Déposé par :

Jocelynn L. Cook, Ph. D., M.B.A., directrice scientifique

Jennifer M. Blake, M.D., M.Sc., FRCSC, directrice générale

La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada

Mai 2018

RÉSUMÉ DES POINTS PRINCIPAUX

Le cannabis est la substance illicite la plus utilisée chez les femmes enceintes; en fait, sept femmes sur dix déclarent croire inoffensif le cannabis pendant la grossesse. Aux États-Unis, plus d'une femme enceinte sur dix a déclaré en avoir consommé au cours des douze derniers mois. La réputation de drogue inoffensive et la légalisation imminente du cannabis au Canada ne viennent que renforcer la croyance selon laquelle la consommation de cannabis ne poserait aucun risque pour la santé.

Les recherches sur le cannabis dans un contexte de grossesse sont très limitées, et ce, pour de bonnes raisons. Il n'est pas possible d'effectuer des recherches sur des substances illégales. De plus, bon nombre des personnes qui consomment du cannabis consomment aussi d'autres substances; ainsi, il est difficile de déterminer un lien de causalité direct. Sans oublier qu'un essai clinique randomisé ne recevrait jamais l'approbation déontologique requise. Les données probantes dont nous disposons sont convaincantes, mais pas nécessairement catégoriques. Des études fiables ont révélé que le cannabis que la mère consomme traverse le placenta pour se retrouver dans le cerveau et les tissus du fœtus.

Il a été prouvé que la consommation de cannabis pendant la grossesse agit sur la fonction reproductive, sur l'issue de la grossesse, sur la croissance et le développement du bébé, en plus de causer des effets neurocognitifs à long terme. Plus particulièrement, il a été prouvé que l'exposition prénatale au cannabis se répercute sur la croissance et le développement fœtal et qu'elle est associée à des effets défavorables sur le développement cognitif et la réussite scolaire. Il y a également des effets sur le comportement, notamment les déficits d'attention, l'augmentation de l'hyperactivité et de l'impulsivité ainsi qu'une incidence accrue de tremblements, une propension exagérée à sursauter et une diminution des pleurs chez les nouveau-nés. Les données probantes émergentes indiquent une augmentation de la probabilité de tabagisme, de toxicomanie et de délinquance chez la population adolescente exposée au cannabis avant la naissance. Dans ce contexte, le cannabis est une substance neurotératogène.

La science n'est pas concluante et elle ne peut pas catégoriquement nous indiquer une quantité sécuritaire absolue ni une quantité nocive absolue de cannabis relativement à la grossesse ou à la croissance et au développement fœtal. Pour cette raison, nous adoptons le « principe de précaution »; il est peu probable que nous obtenions un jour les données probantes de qualité nécessaire pour démontrer la causalité, mais pour les enfants touchés, il n'y a qu'une seule chance d'éviter les effets nuisibles. La pratique la plus sécuritaire est d'éviter de consommer du cannabis pendant la grossesse.

CONSOMMATION DE CANNABIS CHEZ LES FEMMES

Après le tabac et l'alcool, le cannabis est la substance dont les femmes en âge de procréer abusent le plus couramment¹, et aux États-Unis, la consommation de cannabis constitue de 64 à 79 % de la consommation de drogues des femmes¹⁻³. L'Enquête de surveillance canadienne de la consommation d'alcool et de drogues révèle que chez les femmes en âge de procréer, 90,1 % ont déclaré avoir consommé des drogues ou de l'alcool dans la dernière année; près de 11 % ont déclaré avoir consommé du cannabis dans la dernière année⁴.

Au fil de la légalisation du cannabis, la consommation chez les femmes pourrait augmenter. Les femmes semblent plus sensibles aux effets comportementaux et physiologiques du cannabis et des substances cannabinoïdes⁵, et la consommation affecte leurs fonctions endocriniennes et reproductives⁶. Pour réussir à concevoir, la régulation du système endocannabinoïde (SEC) doit être parfaite, et la présence de cannabinoïdes exogènes peuvent perturber l'équilibre fragile du SEC au sein du système reproducteur de la femme⁶.

La population de consommatrices de substances est très diversifiée. L'enjeu de santé est complexe et diffère d'un groupe de population à l'autre. À l'heure actuelle, on estime que les femmes composent environ 40 % de la population de consommateurs de substances (licites et illicites)⁷. Toutefois, cette inégalité diminue à mesure que la proportion de femmes qui consomment des substances addictives augmente^{8,9}. Particulièrement, les femmes sont plus à risque de consommer des substances pendant les années de vie féconde, en particulier entre les âges de 18 à 29 ans¹⁰. Les femmes qui consomment pendant la grossesse sont les plus susceptibles de présenter des facteurs de risques supplémentaires, y compris celles qui consomment du cannabis comme stratégie d'adaptation au stress dans leur vie. Ce stress constitue un facteur de risque supplémentaire pour la croissance et le développement neurocognitif du fœtus, et les multiples agents stressants ont un effet amplifié sur le fœtus. Les effets épigénétiques du cannabis sur la grossesse et son issue sont totalement inconnus.

CONSOMMATION DE CANNABIS PENDANT LA GROSSESSE

Plusieurs tendances indiquent que, de toutes les substances consommées pendant la grossesse, le tabac est la plus courante, suivi de l'alcool, du cannabis, de la cocaïne et d'autres drogues illicites^{5, 11-13}. La consommation de substances chez les femmes enceintes varie grandement et reflète les différences relatives à la race, à l'origine ethnique, à l'âge, à la situation socioéconomique et aux modes de dépistages^{5, 14-17}. De plus, le fait de réduire « substances » au sens d'une seule drogue ne reflète pas nécessairement la réalité de la situation. La consommation de plusieurs substances à tout moment est fréquente pendant la grossesse et survient dans autant que la moitié des grossesses des femmes qui consomment^{4, 11, 18}.

L'épidémiologie de la consommation de cannabis pendant la grossesse au Canada est quasi-inconnue. Selon l'Enquête canadienne sur le tabac, l'alcool et les drogues (ECTAD) de 2015,

10,6 % des Canadiennes ont déclaré avoir consommé du cannabis dans la dernière année¹⁹, et cette proportion constitue sans doute une sous-représentation étant donné le caractère illicite actuel de cette drogue. Dans une étude explorant les conséquences de l'exposition prénatale au cannabis et à l'alcool sur la réussite scolaire, Goldschmidt et coll.²⁰ a abordé la fréquence de la consommation concomitante de cannabis et d'alcool pendant la grossesse. Dans cette étude, 14 % des femmes ont déclaré avoir eu une consommation importante de cannabis (c.-à-d., un joint ou plus par jour) pendant le premier trimestre de la grossesse, par rapport à 5,3 % et à 5,0 % respectivement pour les deuxième et troisième trimestres.

Des études américaines récentes indiquent que la prévalence de la consommation de cannabis dans le dernier mois chez les femmes enceintes est en augmentation et se situe entre 4 et 8 %. Chez les consommatrices de cannabis au cours de la dernière année (n = 17 934), 16,2 % des femmes enceintes ont déclaré en consommer presque quotidiennement, et 18,1 % des femmes enceintes correspondaient aux critères de consommation excessive ou de toxicomanie²¹.

Les données d'une étude de cohorte suggèrent que bien des femmes réussissent à s'abstenir pendant la grossesse. Dans l'échantillon d'anciennes utilisatrices de cette étude, 78 % ont déclaré s'abstenir de consommer du cannabis¹⁸ pendant la grossesse. Similairement, Chasnoff et coll. (2005) indique également une diminution de la consommation de cannabis chez les femmes après qu'elles ont pris connaissance de la grossesse, sans toutefois s'abstenir²². Forray et coll. (2015)¹⁸ conclut que parmi celles qui ont réussi à s'abstenir pendant la grossesse, 41 % de celles qui consommaient du cannabis ont eu une rechute dans les 3 mois après l'accouchement. Ces conclusions indiquent un besoin d'améliorer à la fois la compréhension générale de la consommation de substances tout au long de la grossesse et dans la période post-partum ainsi que les outils et stratégies qui seraient particulièrement utiles pour promouvoir l'abstinence à vie.

Les connaissances sur les risques potentiels de la consommation de cannabis pendant la grossesse demeurent passablement méconnues. Une croyance bien enracinée veut que le cannabis soit une « herbe » « naturelle » « végétalienne » qui peut être consommée en toute sécurité pour soulager la nausée pendant la grossesse²³. Une étude indique qu'environ 70 % des femmes enceintes ou non croient que la consommation de cannabis une ou deux fois par semaine ne comporte que peu de risques, voire aucun²¹. Dans une enquête transversale à partir d'un échantillonnage de commodité auprès de femmes qui se sont présentées pour des soins prénataux, les chercheurs ont examiné les habitudes de consommation de cannabis des femmes enceintes dans le contexte de leurs impressions sur la légalisation et leurs connaissances des effets nocifs potentiels. Parmi les 306 femmes de l'enquête, 35 % ont déclaré consommer à l'heure actuelle et 34 % d'entre elles prévoyaient de continuer à consommer pendant la grossesse. Presque toutes les participantes (96 %) qui consomment régulièrement ont déclaré utiliser la marijuana pour soulager la nausée. Dans l'ensemble, 70 % des participantes ont déclaré percevoir les risques de la consommation pendant la grossesse, et 62 % ont dit que les risques pour la grossesse avaient été une raison de réduire leur consommation ou de cesser totalement. Les femmes qui consomment régulièrement étaient plus susceptibles de croire que la consommation pendant la grossesse ne posait aucun risque comparativement aux femmes qui

cessent de consommer (75 % c. 26 %, P, .001). Dix pour cent ont déclaré qu'il serait sans doute plus probable qu'elles consomment du cannabis s'il était légalisé²³.

Au Colorado, une récente enquête auprès des dispensaires de cannabis révèle que 69% recommandaient le cannabis pour soulager la nausée et les vomissements pendant la grossesse. Les dispensaires médicaux étaient encore plus susceptibles d'en recommander la consommation; 83% des détenteurs de licence médicale de dispensaire ont donné ce conseil. L'essentiel des données probantes s'appuie surtout sur l'expérience personnelle²⁴.

Quelques études ont examiné spécifiquement les effets du cannabis sur la grossesse, l'accouchement et la production de lait maternel. Les études observationnelles chez les humains peuvent être contrecarrées par une autodéclaration erronée de la consommation de cannabis et des variables comportementales et socioéconomiques reliées à la consommation prénatale de cannabis qui peuvent influencer sur l'issue de la grossesse (p. ex., âge, situation socioéconomique, accès aux soins prénataux, tabagisme et consommation d'alcool et d'autres drogues illicites).

Une récente méta-analyse de 31 études par Conner et coll.²⁵ montre une association entre la consommation importante et les résultats cliniques défavorables. Une autre méta-analyse révèle toutefois que les nouveau-nés exposés au cannabis in utero présentaient un poids inférieur à la naissance en comparaison à ceux dont la mère n'avait pas consommé de cannabis pendant la grossesse; ils étaient également plus susceptibles de se retrouver à l'unité de soins intensifs que ces derniers²⁶.

Une autre étude a montré que la consommation prénatale de cannabis était associée à une augmentation de 50 % du risque de faible poids à la naissance, peu importe l'âge maternel, la race ou l'origine ethnique, le niveau de scolarité et le tabagisme pendant la grossesse²⁷.

Les données de trois études de cohortes humaines prospectives longitudinales (dont une étude canadienne) confirment que l'exposition prénatale au cannabis entraîne des effets cognitifs, psychologiques et comportementaux, certains persistant même jusqu'au début de l'âge adulte²⁸. Des études à plus long terme n'ont pas encore été terminées à ce jour.

Une fois réunies, ces données suggèrent que la consommation de cannabis pendant la grossesse donne amplement de raisons de se préoccuper des conséquences du cannabis sur la croissance fœtale. Les femmes pourraient croire qu'un bébé de moindre poids signifie un accouchement plus facile et pourraient ne pas comprendre que la croissance fœtale appropriée est un signe fondamental du bien-être fœtal et qu'il est lié à des marqueurs de la fonction neurocognitive durant l'enfance, comme la performance scolaire.

EXPOSITION AU CANNABIS, DÉVELOPPEMENT DU CERVEAU FŒTAL ET RÉSULTATS CLINIQUES À LONG TERME

Les données neurodéveloppementales chez les humains et les animaux suggèrent que l'exposition prénatale au cannabis peut mener à des changements subtils et persistants dans les aspects ciblés du processus cognitif de haut niveau et le bien-être psychologique; de plus des études humaines et expérimentales montrent que la consommation de cannabis abondante et à long terme pendant la grossesse peut nuire à la maturation du cerveau et prédisposer l'enfant à naître à des troubles neurodéveloppementaux²⁹.

L'exposition in utero au cannabis a été associée à une altération du développement cérébral et à des effets défavorables à long terme sur la fonction cognitive²⁹. De plus, les données indiquent que la consommation maternelle de cannabis pendant la grossesse se répercute sur la fonction neurocognitive de l'enfant, causant des déficits de la mémoire, des facultés verbales et des habiletés perceptuelles; elle perturbe la performance du raisonnement oral et quantitatif et de la mémoire à court terme, altère la fonction exécutive et provoque un déficit en lecture et en orthographe et affecte la réussite scolaire³⁰. Ces effets tendent à être subtils et se limitent à certains groupes d'âges³⁰. De plus, les enfants exposés au cannabis en période prénatale seraient plus hyperactifs, distraits et impulsifs que les autres^{31, 32}, même si une fois à l'adolescence, certaines de ces déficiences semblent s'être atténuées³³.

Certaines données probantes indiquent que l'exposition prénatale au cannabis pourrait contribuer à une initiation précoce et à une fréquence accrue de la consommation de substances³³⁻³⁵ ainsi qu'aux comportements agressifs³⁶.

Même si l'on peut se rassurer du fait que le cannabis ne semble pas être un puissant tératogène, il y a tout de même des raisons de s'inquiéter que les effets neurotoxiques et neurotératogéniques qui en découlent, quoique subtils, soient associés à des changements qui perdurent dans les aspects ciblés du processus cognitif de haut niveau et du bien-être psychologique³⁷.

CONCLUSION

Même si la recherche sur les effets de la consommation de cannabis pendant la grossesse a ses limites, les risques potentiels d'effets défavorables sur la grossesse et sur la croissance et le développement du fœtus, de même que ceux des effets neurocomportementaux à long terme, ont été démontrés.

Jusqu'à ce qu'on en sache davantage sur les effets à court et à long termes du cannabis sur toute la durée de vie (c.-à-d., les effets sur les bébés, les enfants, les adolescents et les adultes), il est préférable d'éviter de consommer du cannabis sous toutes ses formes (ingéré, fumé ou application topique) pendant la grossesse et l'allaitement et en présence des enfants. Une attention particulière doit être accordée aux femmes qui souffrent de dépendance et à celles qui consomment pour traiter d'autres symptômes.

Il est urgent de sensibiliser et d'éduquer le public relativement à la consommation de cannabis pendant la grossesse. La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada a récemment amorcé une campagne vidéo éducative sur les médias sociaux (<https://www.youtube.com/watch?v=T9UY35D9Y48>; <https://www.youtube.com/watch?v=hxU5fBsmPKo>); produite avec l'appui de Santé Canada, elle a atteint 9,7 millions d'impressions en seulement 4 semaines. Cette action à elle seule n'est pas suffisante pour influencer les comportements ni faire changer les croyances profondément ancrées.

Il est également urgent d'effectuer davantage de recherches sur la tératogénéité neurodéveloppementale du cannabis et sur les résultats cliniques potentiels à long terme liés à l'exposition prénatale au cannabis; les Instituts de recherche en santé du Canada ont d'ailleurs placé ce sujet en priorité pour ses programmes de recherche. Finalement, il demeure un besoin criant de créer des ressources de pratique factuelle destinées aux professionnels de la santé pour les outiller à fournir les meilleurs conseils à leurs patientes et patients relativement aux conséquences potentielles de la consommation de cannabis.

Le conseil on ne peut plus clair des chercheurs dans le domaine est d'opter pour la ligne de conduite la plus sécuritaire, c'est-à-dire d'éviter d'exposer au cannabis les fœtus in utero et les nouveau-nés en développement, même si les femmes et les dispensaires de cannabis sont susceptibles de croire que c'est sécuritaire. Il y a un risque véritable que la légalisation du cannabis puisse le faire résonner comme sécuritaire auprès du public. Le gouvernement, dans sa légalisation du cannabis, lequel provient d'une plante contenant des centaines d'agents chimiques actifs, doit:

1. Entreprendre des actions immédiates pour s'assurer que le message sur la sécurité pendant la grossesse soit clair et aucunement ambigu.
2. Reconnaître que nous sommes dans un contexte unique pour remédier à l'énorme manque de recherche neurodéveloppementale sur la sécurité de ces substances et que nous devrions nous engager à soutenir cette recherche.
3. Fournir des mécanismes pour soutenir la recherche clinique et sur la population, y compris le suivi à long terme.
4. Servir de guide sur les règlements pour s'assurer que l'on ne fasse pas de fausses affirmations de santé relativement à la consommation de cannabis pendant la grossesse.
5. Soutenir la création de directives cliniques et de projet d'éducation factuel pour les dispensaires de cannabis, les fournisseurs de soins de santé et les pharmaciens, en plus de contribuer à la diffusion du savoir.

RÉFÉRENCES

1. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Results from the 2013 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2014. Report No.: NSDUH Series H-48, HHS, Publication No. (SMA) 14-4863 [Internet]. Available from: <http://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUHresultsPDFWHTML2013/Web/NSDUHresults2013.pdf> .
2. Sherwood RA, Keating J, Kavvadia V. et al. Substance misuse in early pregnancy and relationship to fetal outcome. *Eur J Pediatr*. 1999;158(6):488–92.
3. Garcia-Serra J, Ramis J, Simo S. et al. Alternative biological materials to detect prenatal exposure to drugs of abuse in the third trimester of pregnancy. *An Pediatr (Barc)* 2012;77(5):323–328.
4. Ebrahim EH, Gfroerer J. Pregnancy-related substance use in the united states during 1996-1998. *Obstet Gynecol*. 2003;101(2):374–379.
5. Finnegan L. Substance abuse in Canada. Licit and illicit drug use during pregnant: Maternal, neonatal and early childhood consequences. Ottawa, ON: 2013.
6. Brents LK Marijuana, the endocannabinoid system and the female reproductive system. *Yale J Biol Med*. 2016 Jun 27;89(2):175-91. eCollection 2016 Jun.
7. Stinson FS, Grant BF, Dawson DA, Ruan WJ, Huang B, Saha T. Comorbidity between DSM-IV alcohol and specific drug use disorders in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Drug Alcohol Depend*. 2005;80:105-16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16157233>.
8. Steingrimsson S, Carlsen HK, Sigfusson S, Magnusson A. The changing gender gap in substance use disorder: a total population-based study of psychiatric in-patients. *Addiction*. 2012;107:1957-62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22632169>.
9. Keyes KM, Grant BF, Hasin DS. Evidence for a closing gender gap in alcohol use, abuse, and dependence in the United States population. *Drug Alcohol Depend*. 2008;93:21-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17980512>.
10. Compton WM, Thomas YF, Stinson FS, Grant BF. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV drug abuse and dependence in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:566-76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17485608>.
11. F1000 Research: Open for Science. Forray A. Substance use during pregnancy. 2016. Available from: <http://f1000research.com/articles/5-887/v1>.

12. Howell EM, Heiser N, Harrington M. A review of recent findings on substance abuse treatment for pregnant women. *J Subst Abuse Treat.* 1999;16:195-219. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10194738>.
13. Crome IB, Ismail KMK, Birnbach D. Substance misuse in pregnancy. In: Powrie MF, Greene MF, Camann w, editors. *de Swiet's medical disorders in obstetric practice.* West Sussex, UK: Wiley-Blackwell; 2010. p. 477-504.
14. Crome IB, Ismail KMK, Birnbach D. Substance misuse in pregnancy. In: Powrie MF, Greene MF, Camann w, editors. *de Swiet's medical disorders in obstetric practice.* West Sussex, UK: Wiley-Blackwell; 2010. p. 477-504.
15. Crome IB, Kumar MT. Epidemiology of drug and alcohol use in young women. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;12:98-105. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17292681>.
16. DoH. *Models of care for substance misuse treatment.* London, UK: 2002.
17. SAMHSA. *Data spotlight: Substance use during pregnancy varies by race and ethnicity.* Rockville, MD: 2012.
18. Forray A, Foster D. Substance Use in the Perinatal Period. *Curr Psychiatry Rep.* 2015;17:91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26386836>.
19. Health Canada. (2017). *Canadian Tobacco Alcohol and Drugs (CTADS): 2015 summary.* Retrieved from <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/canadian-tobacco-alcohol-drugs-survey/2015-summary.html>
20. Goldschmidt, L., Richardson, G. A., Cornelius, M. D., & Day, N. L. (2004). Prenatal marijuana and alcohol exposure and academic achievement at age 10. *Neurotoxicology and Teratology,* 26(4), 521-532. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2004.04.003>
21. Ko JY, Farr SL, Tong VT, Creanga AA, Callaghan WM. Prevalence and patterns of marijuana use among pregnant and nonpregnant women of reproductive age. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Aug;213(2):201.e1-201.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2015.03.021. Epub 2015 Mar
22. Chasnoff IJ, McGourty RF, Bailey GW, Hutchins E, Lightfoot SO, Pawson LL, et al. The 4P's Plus screen for substance use in pregnancy: clinical application and outcomes. *J Perinatol.* 2005;25:368-74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15703775>.
23. Mark K, Gryczynski J, Axenfeld E, Schwartz RP, Terplan M. Pregnant Women's Current and Intended Cannabis Use in Relation to Their Views Toward Legalization and Knowledge of Potential Harm. *J Addict Med.* 2017 May/Jun;11(3):211-216. doi: 10.1097/ADM.0000000000000299.
24. Dickson B, Mansfield C, Guiahi M, Allshouse AA, Borgelt LM, Sheeder J, Silver RM, Metz TD. Recommendations From Cannabis Dispensaries About First-Trimester Cannabis Use. *Obstet Gynecol.* 2018 May 7. doi: 10.1097/AOG.0000000000002619. [Epub ahead of print]

25. Conner SN, Bedell V, Lipsey K, Macones GA, Cahill AG, Tuuli MG. Maternal Marijuana Use and Adverse Neonatal Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2016 Oct;128(4):713-23. doi: 10.1097/AOG.0000000000001649.
26. Gunn JK, Rosales CB, Center KE, Nuñez A, Gibson SJ, Christ C, Ehiri JE. Prenatal exposure to cannabis and maternal and child health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016 Apr 5;6(4):e009986. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009986. Review.
27. Crume TL, Juhl AL, Brooks-Russell A, Hall KE, Wymore E, Borgelt LM. Cannabis use during the perinatal period in a state with legalized recreational and medical marijuana: the association between maternal characteristics, breastfeeding patterns, and neonatal outcomes. *J Pediatr*. 2018 Mar 28. pii: S0022-3476(18)30181-1. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.02.005
28. McLemore GL, Richardson KA. Data from three prospective longitudinal human cohorts of prenatal marijuana exposure and offspring outcomes from the fetal period through young adulthood. *Data Brief*. 2016 Oct 18;9:753-757. eCollection 2016 Dec.
29. Alpár A, Di Marzo V, Harkany T At the Tip of an Iceberg: Prenatal Marijuana and Its Possible Relation to Neuropsychiatric Outcome in the Offspring. *Biol Psychiatry*. 2016 Apr 1;79(7):e33-45. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.09.009. Epub 2015 Sep 25.
30. Porath-Waller, A. J. (2015). Clearing the smoke on cannabis: Maternal cannabis use during pregnancy - an update. Ottawa, ON: Canadian Centre on Substance Abuse. Retrieved from <http://www.ccsa.ca/Resource%20Library/CCSA-Cannabis-Maternal-Use-Pregnancy-Report-2015-en.pdf>.
31. Day, N. L., Leech, S. L., & Goldschmidt, L. (2011). The effects of prenatal marijuana exposure on delinquent behaviors are mediated by measures of neurocognitive functioning. *Neurotoxicology and Teratology*, 33(1), 129-136. doi: 10.1016/j.ntt.2010.07.006
32. Goldschmidt, L., Day, N. L., & Richardson, G. A. (2000). Effects of prenatal marijuana exposure on child behavior problems at age 10. *Neurotoxicology and Teratology*, 22(3), 325-336.
33. Fried, P. A., Watkinson, B., & Gray, R. (2003). Differential effects of cognitive functioning in 13- to 16-year-olds prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicology and Teratology*, 25(4), 427-436
34. Day, N. L., Goldschmidt, L., & Thomas, C. A. (2006). Prenatal marijuana exposure contributes to the prediction of marijuana use at age 14. *Addiction*, 101(9), 1313-1322. doi: 10.1111/j.1360-0443.2006.01523.x
35. Porath, A. J., & Fried, P. A. (2005). Effects of prenatal cigarette and marijuana exposure on drug use among offspring. *Neurotoxicology and Teratology*, 27(2), 267-277.
36. Sonon, K. E., Richardson, G. A., Cornelius, J. R., Kim, K. H., & Day, N. L. (2015). Prenatal exposure predicts marijuana use in young adulthood. *Neurotoxicology and Teratology*, 47, 10-15. doi: 10.1016/j.ntt.2014.11.003

37. Kimberly S.Grant^{abc}, Rebekah Petroff^a, Nina Isoherranen^d Nephi Stella^e Thomas M.Burbacher. Cannabis use during pregnancy: Pharmacokinetics and effects on child development *Pharmacology & Therapeutics* Volume 182, February 2018, Pages 133-151