

Le cannabis est-il un produit dopant ?

Is cannabis a doping substance ?

Patrick MURA^{*(1)}, Renaud TROUVÉ⁽²⁾, Gérard MAUCO⁽¹⁾

(1) Laboratoire de Biochimie et Toxicologie, Centre Hospitalier Universitaire - BP 577 - 86021 POITIERS Cedex

(2) Laboratoire de Physiologie, UPRESS EA 2170, Faculté de Médecine, rue Haute de Reculée
49045 ANGERS Cedex

*Auteur à qui adresser la correspondance : Patrick MURA, Laboratoire de Biochimie et de Toxicologie, Centre Hospitalier Universitaire - BP 577 - 86021 POITIERS Cedex - Tél : 05 49 44 39 23 - Fax : 05 49 44 38 34
e-mail : p.mura@chu-poitiers.fr

(Reçu le 6 décembre 1999 ; accepté le 5 janvier 2000)

RÉSUMÉ

Les propriétés sédatives et anxiolytiques du principe psychoactif principal du cannabis, le delta-9 tétrahydrocannabinol (THC), sont connues depuis des millénaires. Cette connaissance empirique a été confirmée ces dernières années par une meilleure compréhension des mécanismes d'action du THC. Au niveau neuronal, il induit une diminution intracellulaire du potassium et une augmentation du calcium. Ceci se traduit par une altération des capacités d'exocytose de certains neurotransmetteurs, dont le glutamate. Par ailleurs, il est désormais bien établi que les zones du cerveau dans lesquelles le THC exerce ces effets sont les mêmes que celles où agissent les médicaments sédatifs et les bêtabloquants, substances également utilisées dans la pratique du dopage.

Les propriétés sédatives du cannabis sont recherchées par les athlètes, les jours précédant les compétitions pour favoriser l'endormissement, un souci majeur pour ces sportifs de haut niveau. Dans les disciplines sportives nécessitant un état de relaxation important au cours de la compétition, ce qui est le cas pour tous les sports d'adresse (tir, équitation, etc.), les propriétés anxiolytiques du cannabis sont également très attractives. En conséquence, et bien que le cannabis puisse être responsable d'une diminution des performances biomécaniques, il est utilisé par les sportifs de haut niveau pour son aptitude à améliorer les performances psychologiques ; il est donc logique qu'il soit proscrit au même titre que certaines classes de médicaments destinés à se substituer aux méthodes naturelles de préparation psychologique.

MOTS-CLÉS

Cannabis, dopage.

SUMMARY

Sedative and anxiolytic properties of delta-9tetrahydrocannabinol (THC), the main active component of cannabis are known from thousand of years. This empirical knowledge was confirmed in recent years by a better understanding of mechanisms of action of THC. On neurons, its effects consist of a decrease in intracellular concentrations of potassium and of an increase in calcium concentration. Ultimately, the release of neurotransmitters such as glutamate is inhibited. On the other hand, the areas of the brain where THC has its effects are the same as those where the benzodiazepines and the beta-blockers also act.

The sedative properties of cannabis are of interest to athletes during the days before the competition since they facilitate falling asleep, a major concern for high level sportsmen. In sports that need a relaxed state during the competition, as it is the case for instance in accuracy specialities (shooting, horse riding, ...), cannabis anxiolytic properties are also attractive. Therefore, and even if cannabis could be responsible of lowering biochemical performances, it is used by high level sportsmen for its virtue to improve psychic components ; it is then logical to ban their use as well as several drugs that could substitute for natural methods of psychological preparation.

KEY-WORDS

Cannabis, doping.

Introduction

En 1977, dans un ouvrage sur le dopage (1), on peut lire "Il faut relever l'habitude prise par certains sportifs américains de fumer de la marijuana après une compétition pour se relaxer. Fort heureusement, il ne semble pas que cette forme de relaxation soit prisée par les sportifs français". Il est vrai qu'à cette époque la consommation de cannabis était peu répandue dans les pays industrialisés, ne concernant guère que certains intellectuels ou marginaux. Les choses ont bien changé depuis. Avec cinq à six millions de personnes en ayant consommé au moins une fois en France dont un à deux millions de consommateurs réguliers, le cannabis est le stupéfiant de très loin le plus utilisé. Qui plus est, cette prévalence de consommation connaît depuis quelques années une progression spectaculaire. L'Observatoire Français des Toxicomanies estime que le nombre d'usagers a augmenté de 500.000 entre 1992 et 1997. Les interpellations pour usage ou usage-revente de cannabis en 1998 ont été de 72821. Selon l'Office Central pour la Répression du Trafic Illicite de Stupéfiants (Ocrtis), l'usage du cannabis a connu ces dernières années une croissance "exponentielle" chez les moins de seize ans. En effet, le total des mineurs de moins de 18 ans recensés en 1998 comme consommateurs de cannabis (10 958) était en augmentation de 20,4 % par rapport à 1997. Cette appétence toxicomaniaque pour le cannabis s'explique d'une part par l'intérêt trouvé aux effets psychotropes de cette plante qui, selon Charles Baudelaire, dissémine la personnalité du consommateur aux quatre vents du ciel (2) et d'autre part en raison des démonstrations récentes d'une dépendance au cannabis (3-5).

A la lumière des résultats de contrôles antidopage et des déclarations de certains sportifs, il apparaît que ce phénomène ait aussi largement touché le monde sportif. La consommation de cannabis est-elle à visée "récréative", comme le déclarent la plupart des sportifs contrôlés positifs, ou dans un but de dopage ? En d'autres termes, le cannabis possède-t-il des vertus dopantes ? Avant d'y apporter des éléments de réponse, il convient de préciser la définition du dopage. Cette définition est très variable dans la littérature, chaque auteur retenant semble-t-il celle qui répond au mieux à ses positions vis à vis des "lobbies" de la dépénalisation voire de la légalisation de cette substance. Ainsi par exemple, dans un ouvrage récent préfacé par le Secrétaire d'État à la Santé de l'époque, le dopage est défini comme "l'utilisation d'une ou plusieurs substances stimulantes ou anabolisantes en vue d'améliorer artificiellement des performances physiques et - par extrapolation - intellectuelles" (6). Selon cette définition le cannabis, ne pouvant être considéré ni comme un stimulant ni comme un anabolisant, serait donc à exclure de la liste des produits dopants. Cette définition

ne tient pas compte du fait que l'amélioration des performances peut être d'origine biomécanique ou psychologique. Dans le premier cas, il s'agit d'améliorer la vitesse et/ou la force et/ou l'agilité et/ou le temps de réaction, etc. Dans le deuxième cas, il s'agit d'améliorer certains paramètres comme la confiance, la compétitivité, l'agressivité, la concentration, la relaxation. La loi, quant à elle, prend en compte ces différentes possibilités puisqu'elle définit le dopage comme l'utilisation, au cours des compétitions sportives ou en vue d'y participer, de substances ou de procédés de nature à modifier artificiellement la performance et inscrits sur une liste déterminée par arrêté. Le cannabis est bien inscrit sur cette liste, et plus précisément dans la liste des substances interdites relevant de la deuxième classe dans la rubrique des narcotiques. Le cannabis répond-t-il à cette définition légale ? Nous tenterons de répondre à cette question à l'aide des données statistiques portées à notre connaissance, des résultats des études sur la pharmacologie, les mécanismes d'action et les effets psychiques et physiques des cannabinoïdes, afin de déterminer si le cannabis est effectivement susceptible d'être considéré comme un produit dopant.

Présentation du produit

Le cannabis est une plante appartenant à la famille des cannabinaées et à l'ordre des urticales, parmi lesquels on distingue essentiellement *Cannabis sativa sativa* (chanvre textile) et *Cannabis sativa indica* (chanvre indien). Ce dernier secrète une résine riche en substances psychoactives dont principalement le delta-9-trans tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol. Selon les conditions climatiques et de culture, la teneur en THC peut varier de façon considérable, allant de 5 % à 8 % pour les produits en provenance d'Afrique du Nord à 25 voire 30 % dans le cas de cultures sous serre de plants sélectionnés ou génétiquement modifiés aux Pays-Bas. Ses principales formes d'utilisation sont "l'herbe" (ou kif, marijuana, ...), le "haschich" (ou hasch, shit, ...), et "l'huile". En plus de ces présentations traditionnelles, on trouve désormais dans plusieurs pays européens des boissons (thé par exemple), des shampooings, des teintures ou autres produits cosmétiques contenant du THC. Notons à ce sujet que ces préparations à usage externe sont exclues de la liste des substances interdites, bien qu'il soit précisé que "toute substance qui donne après métabolisation dans l'organisme, une des substances reprise dans cette liste" est également interdite.

Les affaires de dopage au cannabis en France

Fin 1995, un gardien de but célèbre, Fabien Barthez, est

suspendu pour une durée de 4 mois (dont 2 avec sursis) après un contrôle positif au cannabis. Il promet de "s'impliquer" dans des campagnes contre l'usage des stupéfiants. Cette même année, 83 sportifs avaient été contrôlés positifs à cette substance.

En février 97, Bernard Lama, footballeur et gardien de but tout aussi célèbre, est suspendu de compétitions pour la même raison, pour une durée 2 mois. Il déclare l'année suivante "Dès mon contrôle positif, je me suis parfaitement renseigné médicalement et légalement. Je suis depuis les dossiers actuels avec attention ...". Cette même année, environ 30 % des contrôles positifs l'étaient pour la mise en évidence de cannabis dans les urines.

Pharmacologie et mécanismes d'action.

Après inhalation de la fumée de cannabis, environ 20 % du THC sont absorbés et passent dans le flux sanguin, un passage dans le sang très rapide, puisque le pic plasmatique est obtenu en 7 à 8 minutes. Ingré par voie digestive, seuls 5 à 6 % du THC sont absorbés (7). Le THC étant très lipophile, il quitte rapidement le sang pour aller se fixer sur les tissus de l'organisme riches en lipides et donc tout particulièrement au niveau du cerveau. Un temps de rétention particulièrement long dans ces tissus explique les effets prolongés de cette substance ; ce phénomène est en outre facilité par l'existence d'un cycle entéro-hépatique et par la réabsorption rénale. La demi-vie d'élimination du THC est de 20 à 57 heures chez les consommateurs exceptionnels et de 3 à 13 jours chez les consommateurs réguliers (8). On considère cependant que 20 % de la quantité fixée dans les tissus possède une demi-vie d'environ 2 à 3 mois. Les produits d'élimination sont très variés, le composé le plus abondant dans l'urine étant l'acide 11-nor-delta-9-tétrahydrocannabinol-carboxylique (THC-COOH).

Des cibles cellulaires du THC ont été identifiées (9) : il s'agit des récepteurs CB1 et CB2.

Les récepteurs CB2 sont des récepteurs membranaires (10), surtout présents dans la rate et les cellules hématopoïétiques (11). Absents du système nerveux central, ils constituent les bases moléculaires de l'activité immunodépressive du cannabis (12).

Les récepteurs CB1 sont aussi des récepteurs membranaires, protéines constituées de 473 acides aminés (13-14). Au niveau du cerveau, on les retrouve en très grand nombre dans les structures suivantes :

- le ganglion basal et le cervelet. Ces deux zones sont très largement impliquées dans la motricité et le contrôle postural.
- le cortex frontal, impliqué dans la vision, le goût, les

capacités de concentration mentale. Des dysfonctionnements à ce niveau sont responsables de distorsions caractéristiques de la notion du temps et de l'espace, de difficultés à se concentrer et de l'apparition d'un état rêveur.

• l'hippocampe, impliqué dans les phénomènes de mémorisation et de codage des informations sensorielles. Il y a ainsi une concordance entre la neurotoxicité induite par le cannabis et le rôle des différentes zones dans lesquelles on observe une densité importante des récepteurs CB1 (15).

Des concentrations bien moindres de récepteurs CB1 ont aussi été retrouvées au niveau de l'utérus, des gonades, du cœur et de la rate.

Par ailleurs, ces récepteurs sont absents au niveau du bulbe, impliqué dans les fonctions basales de l'organisme (cardio-vasculaires, respiratoires). Ceci explique pourquoi un surdosage massif en cannabis n'est pas mortel.

Le ligand naturel de ces récepteurs est l'anandamide (16), un dérivé naturel de l'acide arachidonique. Il diminue l'activité de la cellule nerveuse. Ce neurotransmetteur n'est pas stocké par les neurones mais réside dans leur membrane sous forme d'un précurseur phospholipidique, la N-arachidonyl-phosphatidyléthanolamine, dont il est libéré sous l'influence d'une phospholipase. Ses effets sont analogues à ceux du THC, mais sa durée d'action est beaucoup plus courte (17).

Certains mécanismes d'action du cannabis, responsables de sa neurotoxicité, sont désormais bien établis (18). En l'absence de THC, le récepteur CB1 est couplé à une protéine G inhibitrice. L'adénylate cyclase, une enzyme membranaire, joue alors pleinement son rôle en synthétisant l'AMP cyclique. Ce dernier intervient en activant une protéine kinase A, qui permet de maintenir le canal potassique en position fermée. Les ions potassium restent ainsi à l'intérieur du neurone. En présence de THC, la protéine G inhibitrice est libérée et n'est donc plus liée au récepteur. Elle va alors s'associer à l'adénylate cyclase et inhibe sa fonction. La synthèse d'AMP cyclique est alors arrêtée, et il n'y a plus d'activation de la protéine kinase A. Par voie de conséquence, le canal potassique reste en position ouverte, et on assiste à une fuite du potassium vers l'extérieur du neurone. D'autres systèmes de transduction, faisant intervenir une phospholipase C seraient également couplés aux récepteurs CB1 et conduiraient, lorsque le THC est présent, à un accroissement des concentrations intracellulaires de calcium.

Toutes ces modifications métaboliques sont responsables de dysfonctionnements neuronaux dont une inhibition du relargage de certains neurotransmetteurs comme le glutamate, en diminuant les capacités d'exocytose.

Toutefois, si la découverte des récepteurs CB1 et CB2 a permis d'expliquer une partie des effets du THC et d'autres cannabinoïdes, des contradictions se font jour. Elles sont certainement les conséquences des interactions membranaires non réceptorielles ou transmembranaires directes du THC avec des systèmes biochimiques variés (19).

Les effets du cannabis

Ils sont variables selon la quantité consommée, la qualité du produit, la tolérance du sujet, la structure de sa personnalité et son état d'esprit du moment, le contexte dans lequel s'inscrit la consommation et bien entendu selon qu'il a été pris isolément ou associé à d'autres produits psychotropes (autres drogues, alcool, médicaments). Il s'agit à la fois d'un psychostimulant et d'un antidépresseur dont, par certains aspects, les effets se rapprochent également de ceux des hallucinogènes (20).

Effets sédatif, anxiolytique et analgésiant

Les effets myorelaxant et anticonvulsivant sont connus depuis longtemps (20), semblables à ceux exercés par les benzodiazépines. Ils seraient liés à l'action conjuguée non seulement du THC, mais aussi d'autres cannabinoïdes comme le cannabidiol. Cet état de relaxation, pouvant aller jusqu'à une forte somnolence, est accompagné d'une légère euphorie et d'une distorsion des perceptions visuelles et auditives. Ces modifications comportementales, qui par ailleurs font du cannabis un des facteurs majeurs de l'insécurité routière (18, 21-25), peuvent constituer dans certaines disciplines sportives un handicap certain (Figure 1).

Les propriétés sédatives du cannabis sont recherchés par les athlètes le jour précédant les grandes compétitions pour favoriser un endormissement rapide, souci majeur pour ces sportifs de haut niveau.

Dans les disciplines sportives nécessitant un état de relaxation important au cours de la compétition, ce qui est le cas pour tous les sports d'adresse (tir, équitation, etc.), les propriétés anxiolytiques du cannabis sont éga-

lement très attractives. L'effet anxiolytique serait la conséquence de l'augmentation du flux sanguin cérébral (26).

Les propriétés myorelaxantes intéressent également le sportif, au décours de la compétition.

Le pouvoir analgésique du cannabis, proposé par ailleurs comme application thérapeutique du THC, a été mis en évidence par de nombreuses études (27-28). Cette propriété peut également attirer le sportif. Ces propriétés analgésiques dépendent toutefois des produits consommés, de la voie d'administration, intraveineuse, patch, fumé, de la dose (une dose élevée pouvant favoriser l'hyperalgie), du type de douleur et des conditions expérimentales de mesure (29). Il convient donc de discriminer les emplois du cannabis en analgésie, en gardant à l'esprit que ses effets sont infiniment moins intenses que ceux des opiacés.

Effets indésirables et/ou toxiques

En dehors de ces effets susceptibles de "modifier artificiellement les performances", le cannabis compte à son actif toute une pléiade d'effets indésirables et toxiques (30).

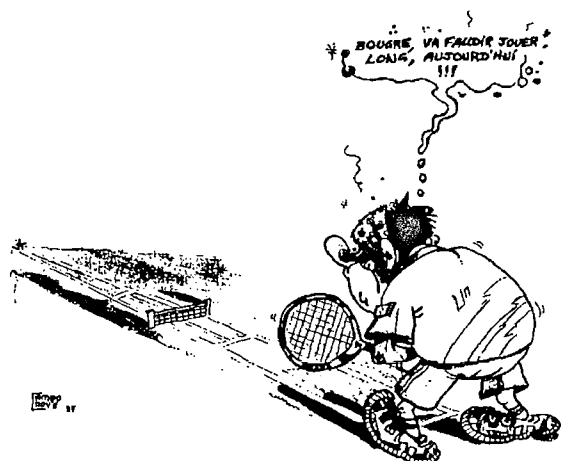
- Des effets cardio-vasculaires consistant en une tachycardie et une hypotension orthostatique sans incidence sauf chez des sujets hypertendus ou porteurs d'une pathologie cardiaque (31). Des effets plus sévères avec douleurs coronariennes peuvent apparaître chez les sujets prédisposés, voire une franche toxicité cardiovasculaire avec perturbation des flux calciques pour des doses élevées (32-34).

- Une toxicité pulmonaire aiguë voisine voire supérieure à celle du tabac, avec la possibilité de réactions inflammatoires, de syndromes obstructifs, etc (35). Le THC induit une modification de la perméabilité alvéolaire et une faible dépression respiratoire, accompagnée d'une dilatation bronchique fugace. Ceci explique qu'un usage fréquent et prolongé s'accompagne généralement d'une rétention accrue de goudrons dans les voies aériennes et une carboxyhémoglobémie nettement augmentée (36), autant de facteurs aggravant les effets du tabagisme généralement associé.

- Des signes digestifs fréquents. A forte exposition, et surtout lorsque le cannabis est ingéré, ils se traduisent par des vomissements, une diarrhée et des douleurs abdominales.

- Sur les fonctions de reproduction, l'usage fréquent et prolongé du cannabis est responsable d'une diminution significative du nombre des spermatozoïdes et d'une augmentation du nombre de spermatozoïdes anormaux chez l'homme ainsi que d'une perturbation du cycle menstruel chez la femme associée à une modification des concentrations d'hormones sexuelles (37,38).

- Des effets sur le système immunitaire, se traduisant par une suppression de la production d'anticorps et de certaines cytokines tandis que d'autres cytokines comme les



cytokines pro-inflammatoires sont produites en excès. Le THC favoriserait de façon très significative la survenue d'infections bactériennes et virales (39).

• Un pouvoir cancérigène de la fumée de cannabis indéniable et admis par la collectivité scientifique. Le risque de cancérisation de la muqueuse bucco-pharyngée, même chez le sujet jeune, ou des tissus bronchique et pulmonaire est lié à une concentration importante de substances particulièrement carcinogènes tels que le benzopyrène ou le benzantracène. Ainsi par exemple, la teneur en benzopyrène est 70 % plus élevée dans la fumée de cannabis que dans la fumée de tabac (40,41).

• Une inversion de la profondeur de vision binoculaire, qui se traduit par une illusion de la perception visuelle (42), ainsi qu'un délai de réponse à une stimulation sonore pouvant persister des semaines (43).

• Une ébriété, une détérioration de la vigilance, une baisse des capacités de mémorisation, une modification des capacités psychomotrices et de la perception du temps (20-44).

Discussion et conclusion

Compte tenu des nombreux effets délétères voire toxiques du cannabis, de la très grande variabilité de ses effets (selon l'individu mais aussi selon l'origine du produit et de sa teneur en principe psychoactif), la question de son efficacité réelle ne mériterait-elle pas d'être posée ? A notre connaissance, aucune étude contrôlée et en double aveugle n'a été menée sur ce thème. Mais de telles études ont-elles été menées pour les bêtabloquants, les anabolisants ou la cocaïne ? A notre connaissance, la réponse est également négative. Pourtant, aucune polémique n'entoure ces substances sur leurs statuts de produits dopants, très certainement du fait que ces produits ne sont pas, à l'inverse du cannabis, des "phénomènes de société".

Toujours est-il que, parmi les nombreux effets de l'usage du cannabis, les effets sur le comportement sont unanimement reconnus par la collectivité scientifique. On note principalement une sédation caractérisée par un état de relaxation et une facilité accrue d'endormissement, une désinhibition et une diminution de l'anxiété. Ces effets s'expliquent par les mécanismes d'action des cannabinoïdes, qui sont désormais bien connus. Ces modifications neurocomportementales induites par l'usage de cannabis sont les raisons pour lesquelles son dépistage sera désormais obligatoire en France chez les conducteurs impliqués dans un accident mortel de la circulation routière (45). De tels effets sont aussi recherchés par bon nombre de sportifs de haut niveau, si l'on en juge par le nombre important de contrôles positifs au cours des dernières années. Au plan théorique, nous pouvons donc considérer le cannabis comme un dopant psychologique, dont l'usage se substituerait aux techniques de préparation psychologique autorisées, telles que le training autogène, l'hypnose et la sophrologie.

Références

1. Rapp J.P. Le doping des sportifs. Paris : Editions médicales et Universitaires, 1977.
2. Baudelaire C. Du vin et du hachish, 1851.
3. Aceto M.D., Scates S.M., Lowe J.A., Martin B.R. Dependence on D-9-tetrahydrocannabinol : studies on precipitated and abrupt withdrawal. J.P.E.T. 1996 ; 278 : 1290-5.
4. Tanda G., Pontieri E., Di Chiara G., Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common mu1 opioid receptor mechanism. Science 1997 ; 276 : 2048-50.
5. De Fonseca F.R., Carrera M.R., Navarro M., Koob G., Weiss F. Activation of corticotropin-releasing factor in the limbic system during cannabinoid withdrawal. Science 1997 ; 276 : 2050-4.
6. Soucard T. Dopage. In : Richard D., Senon J.L., ed. Dictionnaire des drogues, des toxicomanies et des dépendances. Paris : Larousse-Bordas, 1999 ; 154-8.
7. Lemberger L., Silberstein L.D., Axelrod J., Kopin I.J. Marijuana : studies on the disposition and metabolism of delta-9-tetrahydrocannabinol in man. Science 1970 ; 170 : 1320-2.
8. Baselt R.C., Cravey R.H. Disposition of toxic drugs and chemicals in man. Foster City : Chemical Toxicology Institute, 1995 ; 713-7.
9. Devane W.A., Dysarz F.A., Johnson M.R., Melvin L.S., Howlett A.C. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. Mol. Pharmacol. 1988 ; 34 : 605-13.
10. Munro S., Thomas K.L., Abu-Shar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabis. Nature 1993 ; 365 : 61-65
11. Bayewitch M., Rhee M.H., Avidor Reiss T., Breuer A., Mechoulam R., Vogel Z. Delta9-tetrahydrocannabinol antagonizes the peripheral cannabinoid receptor-mediated inhibition of adenylyl cyclase. J. Biol. Chem. 1996 ; 271 : 9902-5.
12. Ameri A. The effects of cannabinoids on the brain. Prog. Neurobiol. 1999 ; 58 : 315-48.
13. Hollister L.E. Marijuana and immunity. J. of Psychoactive Drugs 1992 ; 24 : 159-64.
14. Julien R.M., Ed. A Primer of Drug Action. New York : W.H. Freeman and Company, 1997.
15. Kobayashi H., Suzuki T., Kamata R., Saito S., Sato I., Tsuda S., Matsusaka N. Recent progress in the neurotoxicology of natural drugs associated with dependence or addiction, their endogenous agonists and receptors. J. Toxicol. Sci. 1999 ; 24 : 1-16.
16. Devane W.A. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. Science 1992 ; 258 : 1946-9.
17. Romero J., Garcia Palomero E., Lin S.Y., Ramos J.A., Makriyannis A., Fernandez Ruiz J.J. Extrapyrmidal effects of methanamide, an analog of anandamide, the endogenous CB1 receptor ligand. Life Sci. 1996 ; 58 : 1249-57.

18. Mura P., Piriou A. Le cannabis. In : Mura P., ed. *Alcool, médicaments, stupéfiants et conduite automobile*. Elsevier, Paris, 1999, pp. 59-74.
19. Nahas G., Harvey D., Sutin K., Agurell S. Receptor and nonreceptor membrane mediated effects of THC and cannabinoids. In : Nahas G. ed. *Marihuana and Medicine*. Totowa : Humana Press, 1998 ; 781-805.
20. Moreau J. *Du haschich et de l'aliénation mentale*. Paris : De Fortin et Masson, eds. ; 1845.
21. Bech P., Rafaelsen L., Rafaelsen O.J. Cannabis and alcohol : effects on estimation of time and distance. *Psychopharmacologia* 1973 ; 32 : 373-81.
22. Blanquard D., Coudane H., Aussedat M., Peton P., Pagel E., Niziolek S. Influence de la consommation de cannabis sur les accidents de la voie publique. *Journal de Médecine Légale* 1989 ; 287-90.
23. Marquet P., Delpla P.A., Kerguelen S. et coll. Prevalence of drugs of abuse in urine of drivers involved in road accidents in France : a collaborative study. *J. Forensic Sci* 1998 ; 43 : 806-11.
24. Pepin G., Mura P., Kintz P., Dumestre-Toulet V., Ghysel M.H., Goullé J.P., Gruson A., Lhermitte M.A., Lachâtre G., Marka C., Molinaro R., Tourneau J., Vallon J.P. Recherche de stupéfiants dans le sang de conducteurs d'automobiles : résultats d'une compilation française d'expertises toxicologiques. *Toxicorama* 1999 ; 11 : 12-6.
25. Mura P., Pepin G., Marquet P., Goullé J.P., Deveaux M., Tourneau J., Ghysel M.H., Molinaro R., Lhermitte M.A., Dumestre-Toulet V., Kintz P. Place des stupéfiants dans les accidents mortels et corporels en France. Résultats de 169 analyses sanguines réalisées en 1998 et 1999 à la demande d'une autorité judiciaire. *Toxicorama* 1999 ; 11 : 225-31.
26. Mathew R.J., Wison S.R.T. Acute changes in cerebral blood flow associated with marijuana smoking. *Acta Psychiat. Scand.* 1989 ; 79 : 118-28.
27. Holdcroft A., Smith M., Jacklin A., Hodgson H., Smith B., Newton M., Evans F. Pain relief with oral cannabinoids in familial Mediterranean fever. *Anaesthesia* 1997 ; 52 : 483-6.
28. Consroe P., Sandyk R. Potential rôle of cannabinoids for therapy of neurological disorders. In : Murphy L., Bartke A., eds. *Marijuana/Cannabinoids. Neurobiology and Neurophysiology*. Boca Raton : CRC Press, 1992 ; 459-524.
29. Dubois M., Nahas G., Sutin K. Cannabinoids in the treatment of pain. In : Nahas G. ed. *Marihuana and Medicine*. Totowa : Humana Press, 1998 ; 573-7.
30. Mura P., Piriou A. In : Kintz P., ed. *Toxicologie et pharmacologie médicolégales*. Paris : Elsevier ; 1998, p. 543-54.
31. Aronow W.S., Cassidy J. Effect of marihuana and placebo marihuana smoking on angina pectoris. *N.E.J.M.* 1974 ; 291 : 65-7.
32. Trouvé R., Nahas G. Cardiac dynamics of the Langendorff perfused heart. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1985 ; 180 : 303-11.
33. Nahas G., Trouvé R. Effects and interactions of cannabinoids on the isolated heart, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1985 ; 180 : 312-6.
34. Trouve R., Nahas G. Cardiovascular effects of Marihuana and cannabinoids. In : Nahas G. ed. *Marihuana and Medicine*. Totowa : Humana Press, 1998 ; 291-304.
35. Tashkin D.P., Shapiro B.J., Frank I.M.A. Acute pulmonary physiologic effects of smoked marijuana and oral delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy men. *N.E.J.M.* 1973 ; 289 : 336-41.
36. Tashkin D.P., Coulson A.H., Clark V.A., Simmons M., Bourque L.B., Duann S., Spivey G.H., Gong H. Respiratory symptoms and lung function in habitual heavy smokers of marijuana alone, smokers of marijuana and tobacco, smokers of tobacco alone and non smokers. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1987 ; 135 : 209-15.
37. Kolodny R.C., Masters W.H., Kolodner A.B., Toro G. Depression of plasma testosterone levels after chronic intensive marihuana use. *N.E.J.M.* 1974 ; 290 : 872-4.
38. Hembree W.C., Zeidenberg P., Nahas G.G. Marihuana effects upon human gonadal function. In : G.G. Nahas, W.D.M. Paton and J. Idanpaan-Heikkila, eds. *Marihuana : Chemistry, Biochemistry and Cellular Effects*. New York : Springer-Verlag.
39. Hollister L.E. Marijuana and Immunity J. of *Psychoactive Drugs* 1992 ; 24 : 159-64.
40. Taylor F.M. Marijuana as a potential respiratory tract carcinogen : A retrospective analysis of a community hospital population. *Southern Med J.* 1988 ; 81 : 1213-6.
41. Donald P.J. Marijuana and upper aerodigestive tract malignancy in young patients. In : Nahas G.G. and Latour C., eds. "First International Colloquium on Illicit Drugs". *Advances in the Biosciences*. Oxford : Pergamon Press 1991 ; 39-54.
42. Emrich H.M., Leweke F.M., Schneider U. Towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia : cognitive impairments due to dysregulation of the endogenous cannabinoid system. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1997 ; 56 : 803-7.
43. Solowij N., Michie P.T., Fox A.M. Differential impairments of selective attention selective alteration due to frequency and duration of cannabis use. *Biol. Psychiatry* 1995 ; 37 : 731-9.
44. Schwartz R.H., Gruenewald PJ, Klitzner M. Short-term memory impairment in cannabis-dependent adolescents. *Am. J Dis Child.* 1989 ; 143 : 1214-9.
45. *Journal Officiel de la République Française*, 19 juin 1999, p. 9017.