

Revue générale

Consommation de cannabis : quels sont les risques ?

Cannabis: what are the risks ?

Christian Giroud*, Marc Bollmann, Aurélien Thomas, Patrice Mangin, Bernard Favrat

Centre Universitaire Romand de Médecine Légale, Lausanne-Genève, Suisse

Résumé – Les cannabinoïdes contenus dans la plante de cannabis ont un double usage et possèdent des propriétés opposées suivant les circonstances et les doses employées. Les cannabinoïdes, essentiellement drogue récréative ou d'abus pourraient, pour certains d'entre eux, devenir des médicaments. Selon les conditions d'utilisation, ils peuvent être neurotoxiques ou neuroprotecteurs, carcinogènes ou anticancéreux, hyper-émétiques ou antiémétiques, pro-inflammatoires ou anti-inflammatoires... Les techniques de culture sous serre *indoor* ainsi que la sélection de variétés de cannabis à fort potentiel de production ont conduit à un accroissement notable des taux de THC. Le cannabis est la drogue illégale la plus fréquemment consommée en Suisse et ailleurs dans le monde occidental. Environ la moitié des jeunes ont déjà expérimenté le cannabis. Environ 10 % des consommateurs le fument quotidiennement et en sont devenus dépendants. Un tiers de ces usagers peut être considéré comme chroniquement intoxiqué. Le THC, la principale substance psychoactive du cannabis, interagit avec le « système endocannabinoïde ». Ce système est composé de récepteurs cellulaires, de ligands endogènes et d'un dispositif complexe de synthèse, de dégradation, de régulation et de messagers intra-cellulaires. Le système endocannabinoïde joue un rôle clé dans le réglage fin du système nerveux. Les endocannabinoïdes régulent la mémorisation, l'apprentissage moteur et la plasticité des liaisons nerveuses. À dose psychoactive, le THC réduit les performances psychomotrices et neurocognitives. Les facultés d'apprentissage et de mémorisation sont diminuées. Le risque d'être responsable d'un accident de circulation est augmenté après prise de cannabis, et ceci d'autant plus que de l'alcool aura été consommé parallèlement. À l'exception des jeunes enfants, la consommation de cannabis n'entraîne pas de risque potentiel d'intoxication mortelle. Toutefois, le cannabis pourrait agir comme facteur déclenchant d'accident cardiovasculaire chez de rares individus prédisposés. Les individus jeunes, et/ou vulnérables ont un risque significativement plus élevé de développer une psychose à l'âge adulte ou de devenir dépendant au cannabis. Des études épidémiologiques ont montré que le risque de développer une schizophrénie à l'âge adulte était augmenté pour les consommateurs de cannabis et ceci d'autant plus que l'âge de début de consommation était précoce. Il en va de même pour le risque de dépression. Les troubles respiratoires pourraient être exacerbés par la prise de cannabis. Les femmes enceintes et celles qui allaitent ne devraient pas consommer de cannabis car le THC traverse la barrière hémato-placentaire, en outre, il se concentre dans le lait maternel. La période de la vie la plus sensible aux effets néfastes du cannabis correspond à celle allant du fœtus à l'adolescent. Le système endocannabinoïde sur lequel agit le THC serait en effet un acteur majeur orchestrant le développement des réseaux neuronaux dans le cerveau immature. La prise concomitante d'autres psychotropes comme l'alcool, les benzodiazépines ou la cocaïne conduit à des renforcements mutuels de leurs effets délétères. De plus, il a été montré l'existence d'une sensibilité croisée pour la majorité des psychotropes qui agissent sur le système de la récompense, le cannabis y compris, ce qui augmente ainsi le risque de pharmacodépendance. La prise régulière de doses élevées de cannabis entraîne l'apparition d'une tolérance et de symptômes de sevrage discrets à l'arrêt de la consommation. À part les effets négatifs mentionnés auparavant, le cannabis possède des propriétés médicales originales qui sont l'objet d'études attentives. Plusieurs cannabinoïdes mineurs naturels ou synthétiques, comme l'acide ajulémiq, pourraient trouver un jour une place dans la pharmacopée. En usage thérapeutique, des variétés particulières de cannabis sont préférées, par exemple celles riches en cannabidiol non psychoactif. Le mode d'administration diffère de celui utilisé en mode récréatif. Par exemple, la vaporisation des cannabinoïdes à basse température est préférée à l'inhalation du « joint ».

Mots clés : cannabis, modes de consommation, endocannabinoïdes, CB1, CB2, tolérance et dépendance, addiction, effets indésirables, applications thérapeutiques, conséquences forensiques

* Correspondance : Christian Giroud, Centre Universitaire Romand de Médecine Légale, Unité de Toxicologie et Chimie Forensiques (UTCF), site de Lausanne, Rue du Bugnon 21, CH-1005 Lausanne, Christian.Giroud@chuv.ch

Abstract – Cannabinoids from cannabis have a dual use and display often opposite pharmacological properties depending on the circumstances of use and the administered dose. Cannabinoids constitute mainly a recreative or addictive substance, but also a therapeutic drug. They can be either neurotoxic or neuroprotector, carcinogenic or an anti-cancer drug, hyperemetic or antiemetic, pro-inflammatory or anti-inflammatory... Improvement in in-door cultivation techniques and selection of high yield strains have resulted in a steadily increase of THC content. Cannabis is the most frequently prohibited drug used in Switzerland and Western countries. About half of teenagers have already experimented cannabis consumption. About 10% of cannabis users smoke it daily and can be considered as cannabis-dependant. About one third of these cannabis smokers are chronically intoxicated. THC, the main psychoactive drug interacts with the endocannabinoid system which is made of cellular receptors, endogenous ligands and a complex intra-cellular biosynthetic, degradation and intra-cellular messengers machinery. The endocannabinoid system plays a major role in the fine tuning of the nervous system. It is thought to be important in memory, motor learning, and synaptic plasticity. At psychoactive dose, THC impairs psychomotor and neurocognitive performances. Learning and memory abilities are diminished. The risk to be responsible of a traffic car accident is slightly increased after administration of cannabis alone and strongly increased after combined use of alcohol and cannabis. With the exception of young children, cannabis intake does not lead to potentially fatal intoxication. However, cannabis exposure can act as trigger for cardiovascular accidents in rare vulnerable people. Young or vulnerable people are more at risk to develop a psychosis at adulthood and/or to become cannabis-dependant. Epidemiological studies have shown that the risk to develop a schizophrenia at adulthood is increased for cannabis smokers, especially for those who are early consumers. Likewise for the risk of depression and suicide attempt. Respiratory disease can be worsen after cannabis smoking. Pregnant and breast-feeding mothers should not take cannabis because THC gets into placenta and concentrates in breast milk. The most sensitive time-period to adverse side-effects of cannabis starts from foetus and extends to adolescence. The reason could be that the endocannabinoid system, the main target of THC, plays a major role in the setup of neuronal networks in the immature brain. The concomitant use of other psychoactive drugs such as alcohol, benzodiazepines or cocaine should be avoided because of possible mutual interactions. Furthermore, it has been demonstrated that a cross-sensitisation exists between most addictive drugs at the level of the brain reward system. Chronic use of cannabis leads to tolerance and withdrawals symptoms in case of cannabis intake interruption. Apart from the aforementioned unwanted side effects, cannabis displays useful and original medicinal properties which are currently under scientific evaluation. At the moment the benefit/risk ratio is not yet well assessed. Several minor phytocannabinoids or synthetic cannabinoids devoid of psychoactive properties could find their way in the modern pharmacopoeia (e.g. ajulemic acid). For therapeutic purposes, special cannabis varieties with unique cannabinoids composition (e.g. a high cannabidiol content) are preferred over those which are currently used for recreative smoking. The administration mode also differs in such a way that inhalation of carcinogenic pyrolytic compounds resulting from cannabis smoking is avoided. This can be achieved by inhaling cannabis vapors at low temperature with a vaporizer device.

Key words: Cannabis, consumption patterns, endocannabinoids, CB1, CB2, tolerance and dependence, addiction, adverse events, therapeutic potential, forensic aspects

Reçu le 15 juillet 2008, accepté après modifications le 5 février 2009

Publication en ligne le 26 mars 2009

1 Introduction

Le terme « cannabis » est un terme générique qui désigne plusieurs préparations psychoactives obtenues à partir de la plante *cannabis sativa* L. Cette plante est cultivée par l'homme depuis des millénaires [1], ses usages sont très variés : production de fibres pour la fabrication de cordages, de tissus ou de papier, mais aussi source d'aliments pour le bétail ou l'homme, et enfin ingrédient de médicaments traditionnels ou de préparations consommées dans un but rituel ou hédonique [2]. L'aire de répartition du cannabis est très étendue, la plante est très polymorphe et présente une capacité d'adaptation remarquable. Les débats concernant sa taxonomie botanique ne sont pas encore éteints et plusieurs espèces ont été suggérées (*sativa*, *indica* et *ruderalis*). Toutefois, nous retiendrons l'hypothèse la plus simple, à savoir que le genre cannabis comporte une seule espèce très polymorphe « *cannabis sativa* L. » avec de nombreuses variétés, cultivars et chimiotypes [3]. Le cannabis est une plante annuelle, en général dioïque mais parfois aussi monoïque, à pollinisation aérienne avec une floraison induite par des jours courts en région tempérée. Cette plante peut être

plantée en plein champ (*outdoor*) ou cultivée hors sol dans des cultures hydroponiques (*indoor*). Dans ce dernier cas, le cannabis peut être maintenu à l'état végétatif pendant des années et servir de source de boutures et de clones très productifs.

Le principal constituant actif du cannabis est le (-)- Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC) [4, 5]. Le THC n'est pas un alcaloïde mais un terpénophénol. On a longtemps pensé que les cannabinoïdes étaient une caractéristique unique du genre cannabis. Toutefois, d'autres cannabinoïdes ont été identifiés récemment dans une plante croissant en Nouvelle Zélande appartenant au genre *Radula* spp. [6]. Un grand nombre de molécules apparentées au THC, appelées (phyto)cannabinoïdes, mais présentant une structure différente et une activité pharmacologique moindre ou différente, ont été détectées dans la plante de cannabis. Par exemple, le cannabinol (CBN), un produit de dégradation du THC, présente une activité psychotrope qui est dix fois moindre que celle du THC. Le cannabidiol (CBD) est un autre cannabinoïde caractéristique de la plante de cannabis. Le CBD présente des propriétés anti-convulsives, anti-anxiété, anti-psychotiques, anti-nauséuses et anti-rhumatismales [7] ; il est non psychoactif.

Le THC est présent dans le cannabis sous la forme d'un précurseur non psychoactif, l'acide (-)- Δ^9 -tétrahydrocannabinolique-A (THC-A). Ce précurseur peut influencer sur les réactions du système immunitaire, il possède des propriétés immunomodulatrices [8]. Le THC-A est transformé par chauffage en THC actif, par exemple lors de la combustion d'une cigarette de cannabis [9]. Cette transformation se produit aussi lors de la cuisson d'un aliment contenant du cannabis (par exemple un *space cake*, des biscuits au chocolat) [10]. Trois familles distinctes de molécules possèdent des propriétés pharmacologiques apparentées au THC : la première est constituée par les phytocannabinoides qui sont présents dans la plante de cannabis ou qui en dérivent par chauffage ou décomposition. La seconde famille est formée par les endocannabinoides qui sont synthétisés non par les plantes mais par les cellules animales. La troisième famille de cannabinoides comprend des molécules issues de la synthèse chimique et qui sont capables de se lier aux cibles animales des phyto- et endocannabinoides.

Le cannabis se présente habituellement sous des formes variées, les plus fréquentes sont :

- les têtes ou sommités fleuries ou bourgeons floraux femelles de cannabis, très riches en THC ;
- la « marijuana » faite d'un mélange de sommités fleuries et de feuilles moins riches en THC ;
- le « pollen » de cannabis qui est récolté par tamisage du cannabis battu sur un drap tendu ou par centrifugation à travers un filtre à l'aide d'un « pollinateur ». Ce pollen qui n'a rien à voir avec le pollen des plantes mâles se présente sous la forme d'une poudre granuleuse riche en poils sécréteurs de résine, il comporte un taux élevé de THC ;
- le haschisch : le pollen, après avoir été malaxé et pressé donne naissance au haschisch qui est également riche en THC. Il se présente sous la forme de plaques résineuses plus ou moins plastiques appelées parfois « savonnettes » ;
- l'huile de haschich est obtenue par extraction des cannabinoides contenus dans la plante ou le haschich par des solvants organiques comme l'isopropanol, suivie de leur distillation, dont le résidu constitue l'huile de haschich, alors que la fraction volatile contient les substances odorantes du cannabis (principalement des terpènes volatils) ; elle correspond à l'huile essentielle de cannabis, qui est pauvre en THC. La composition de l'huile essentielle du cannabis est proche de celle du houblon [11], elle n'a pas de vertus psychotropes mais possède des propriétés antimicrobiennes. Les chiens policiers qui sont dressés à détecter le haschich sont en général sensibles à l'odeur dégagée par l'oxyde de caryophyllène [12], un composant majeur de l'huile essentielle de cannabis. Le pressage des graines qui ne contiennent presque pas de THC délivre une huile alimentaire riche en acides gras polyinsaturés ω -3 et ω -6-linoléniques [13].

La biosynthèse du THC est maintenant comprise dans ses grandes lignes, les différentes enzymes de la plante qui en sont responsables ont été identifiées et leurs gènes respectifs clonés [14]. La formation du THC démarre par la condensation de l'acide olivétolique avec le géranyl-pyrophosphate qui aboutit à la formation de l'acide cannabigérolique (CBGA). Cette molécule carrefour est le précurseur direct du THC-A mais aussi

du CBD-A (acide cannabidiolique) et du CBC-A (acide cannabichroménique). Une culture de racines de tabac transgénique exprimant le gène de la THCA-synthase capable de synthétiser le THC à partir de son précurseur l'acide cannabigérolique a même été établie [15, 16]. Un traitement thermique de ces dérivés acides conduit à leur décarboxylation et produit le THC, CBD, CBG et CBC.

2 Modes et accessoires de consommation

- (1) Le joint : en argot, c'est une cigarette artisanale roulée à la main, qui contient le plus souvent du cannabis (herbe ou résine) mais aussi parfois d'autres substances. Le mot proviendrait de « *to joint* » en anglais (rassembler, joindre un groupe) en raison du fait que le joint est souvent consommé en groupe. Comme filtre est inséré un petit bout de carton roulé mis à l'extrémité du joint. Il permet une meilleure tenue du joint. Le cannabis sous forme de résine ou d'herbe est en général mélangé avec du tabac pour faciliter sa combustion tout en atténuant son effet psycholeptique. Cette méthode d'inhalation est de loin la plus populaire puisqu'elle concerne plus de 90 % des utilisateurs.
- (2) Les pipes et autres pipes traditionnelles comme les *chilums* et *sebsi marocains* sont également populaires. Elles permettent de fumer plus aisément le cannabis pur.
- (3) La pipe à eau (aussi nommée *bong*) est utilisée pour fumer du cannabis mais aussi pour fumer d'autres substances telles que le tabac ou d'autres drogues. Elle se compose d'un tube par lequel la fumée est aspirée. Cette dernière passe auparavant par un réservoir d'eau afin de la refroidir et de la débarrasser de certaines substances irritantes pour les voies respiratoires. Leur taille varie de 10 cm à 1 mètre et demi, il en existe de nombreuses variétés, des plus sobres aux plus originales, vendues dans les commerces spécialisés.
- (4) La boisson lactée au cannabis appelée « *bhang* » au Pakistan, est une infusion de feuilles et sommités fleuries de cannabis dans le lait assaisonnée avec des épices, des fruits et des graines comme des graines de cumin, de pavot, de la cardamome, de la cannelle, du gingembre... [17, 18].
- (5) Le *space cake* est une pâtisserie à la quelle on a ajouté du cannabis sous forme de résine ou d'herbe. Tous les aliments riches en graisse ont la propriété de dissoudre le THC. Ainsi, on prépare du beurre de Marrakech en mélangeant à chaud du beurre fondu et un hâchis aqueux de feuilles de cannabis. Après filtration et refroidissement, on obtient un beurre psychoactif enrichi en THC. Les cookies au chocolat constituent également une bonne matrice pour dissoudre le THC [19].
- (6) D'autres modalités sont préconisées pour l'usage thérapeutique : les sprays, les vaporisateurs, les comprimés, les glossettes (comprimés déposés sous la langue) administrées par voie sublinguale, les patchs transdermiques ou encore les suppositoires [20].

3 Préparation, composition et inhalation de la fumée des joints de cannabis

La méthode la plus populaire d'administration reste cependant le joint ou « pétard ».



Fig. 1. Quelques exemples de joints typiques de taille variable préparés avec du cannabis pur ou un « mix » cannabis-tabac. Les filtres sont en carton ou en plastique. Photos : Giroud.

Quelle est la composition d'un joint ?

En général ceux-ci contiennent entre 0,1 et 0,5 g de cannabis, sous la forme de marijuana ou de sommités fleuries. La recette habituelle est la suivante : le cannabis (0,2–0,3 g) est moulu dans un petit moulin à herbe, ou *grinder*, puis mélangé à 0,4 g de tabac (2/3 d'une cigarette) dans un « bol à mix ». Le *grinder* est un petit appareil, généralement de forme ronde, munis de petits pics servant à effriter le cannabis. Le mélange ou « mix » est déposé sur une feuille de papier à rouler « King Size » type OCB et un petit filtre carton roulé ou plié en W ou en plastique (« tip » ou « rock ») est placé à l'extrémité. Le joint est roulé à la main ou avec un instrument approprié, par exemple un « Futurola ». Le cannabis peut aussi être fumé pur, toutefois sa combustion est problématique ; elle nécessite des allumages fréquents, presque à chaque inhalation (*puff*).

La consommation d'un joint est souvent partagée entre plusieurs fumeurs. Le consommateur occasionnel va tirer 2 à 3 bouffées d'un joint de 0,5 g qui sera partagé entre 3 ou 4 personnes. Le joint pré-roulé et acheté dans les *coffee shops* hollandais contient en général seulement 0,1 g de cannabis à forte teneur en THC et 0,9 g de tabac alors que le joint vendu dans la rue en contient 0,25 g [21]. Des joints de taille plus importante sont également couramment fumés, par exemple des joints contenant 300 mg de cannabis pour 700 mg de tabac (figure 1).

Pour les expériences cliniques de toxicologie, le NIDA (National Institute on Drug Abuse) [22] met à la disposition des chercheurs des États-Unis des cigarettes de cannabis pesant entre 700 et 1000 mg et contenant environ 0 % (« placebo »), 2 %, 4 % et 8 % de THC. Elles contiennent une dose de THC allant de 14 à 80 mg. La dose réellement inhalée est bien plus faible, de l'ordre de 70 % inférieure, car une bonne partie est perdue lors du processus d'inhalation (destruction par pyrolyse et pertes par fumées collatérales et expiration). L'administration se fait en général en respectant un schéma précis : l'investigateur impose la durée de chaque inhalation (2–5 s), la durée pendant laquelle la fumée est retenue dans les poumons (5–10 s) et l'intervalle entre chaque bouffée (typiquement entre 40 et 120 s). Les cigarettes constituées de can-

nabis pur sont généralement complètement consommées en 5 à 8 bouffées [23, 24].

Une récente étude d'administration contrôlée menée sous l'égide de l'Institut National de Santé Publique et de l'Environnement (RIVM, [25]) des Pays-Bas à Bilthoven et commanditée par le Ministère de la Santé Publique et des Sports hollandais a été réalisée avec des joints de 1 g contenant 300 mg de cannabis à haute teneur en THC. Cette étude a été publiée récemment [26].

Les concentrations de THC sélectionnées sont plus en accord avec les pratiques européennes actuelles que celles utilisées dans les études américaines du NIDA. Les taux de THC du cannabis était de 0 % (placebo), 9,75 %, 16,38 % et 23,12 %. Les taux correspondant dans les joints (3/10 cannabis et 7/10 tabac) étaient donc de 0 ; 2,9 ; 4,9 et 6,9 % correspondant à des doses totales de 0 ; 29,3 ; 49,1 et 69,4 mg de THC. En moyenne, ces joints sont entièrement fumés en 22 min, soit en 33 bouffées, chacune faite de 2 s d'inhalation, 3 s de rétention dans les poumons, 32 s d'expiration et de repos plus 3 s d'avertissement indiquant le cycle de fumée suivant (RIVM rapport 267002002/2006) [27].

4 Fréquence de consommation

En général, on distingue les consommateurs expérimentateurs (au moins 1 fois au cours de la vie mais sans aucun usage dans l'année qui précède), occasionnels (>1 fois/an mais <1 fois/mois), réguliers (>1 fois/mois mais <1 fois/jour), quotidiens (1–4 joints/jour) et chroniquement intoxiqués (environ 10 joints ou 5 g de cannabis de bonne qualité/jour ou davantage). Les consommateurs occasionnels et réguliers sont les plus nombreux (presque 90 % des usagers) mais ce sont les consommateurs quotidiens et chroniques qui consomment la plus grande part du cannabis produit dans le monde (plus de 90 %) ! Les très gros consommateurs de cannabis peuvent fumer plus de 20 joints par jour (World Drug Report 2006, page 170 [28]). Ce classement peut varier considérablement selon les auteurs consultés.

5 Épidémiologie

Selon l'Institut suisse de prévention de l'alcoolisme et autres toxicomanies (ISPA), environ un cinquième de la population suisse, âgée de 15 à 74 ans avait consommé au moins une fois du cannabis au cours de sa vie en 2002 [29]. Environ la moitié des jeunes âgés de 15 à 19 ans en consommaient encore au moment de l'enquête. La consommation de cannabis au cours de la vie chez les écoliers de 15 ans a nettement progressé entre 1990 et 2002 pour régresser en 2006. La prévalence journalière augmente de 10 % auprès des jeunes de 13 ans à plus de 25 % chez les jeunes de 16 ans. L'âge d'entrée dans la consommation est en moyenne inférieur à 16 ans. La grande majorité ne consomme pas d'autres drogues illégales. Selon Müller et Gmel [30], la hausse de la consommation durant les années 90 a sans doute été de pair avec un abaissement de l'âge à la première consommation. Un âge d'entrée plus bas est potentiellement lié à une hausse des problèmes psychosociaux liés au cannabis. Environ un tiers des consommateurs actuels de cannabis entre 13 et 29 ans peuvent être qualifiés de consommateurs à problème (Monitoring cannabis, OFSP, 2004) (étude sentinelle 2004-2006 [31]). 12 % des consommateurs actuels présentent des difficultés sérieuses, presque tous affichent une consommation quotidienne. Parmi ces 12 % de consommateurs, deux groupes spécifiques sont identifiés : les consommateurs d'héroïne et/ou de cocaïne et certaines populations prises en charge en psychiatrie pour des affections de type dépression ou psychose. En 2004, le taux moyen de THC des produits vendus dans les magasins de « chanvre » en Suisse se situait à 16 % (minimum 8 % et maximum 28 %). Les prix pratiqués se situaient autour de 10 francs par gramme. Chez les consommateurs, c'est essentiellement la marijuana (44 %) et le haschich (22 %) qui sont le plus fréquemment utilisés. Enfin, mentionnons que les hommes fument plus souvent du cannabis que les femmes. Un état des lieux de la consommation du cannabis en Suisse a été dressé par l'ISPA en 2004 [32].

La consommation problématique de cannabis peut être évaluée par le biais d'un instrument de dépistage récemment développé, le « CUDIT », soit « Cannabis Use Disorders Identification Test » [33]. Le CUDIT contient 10 éléments et recense divers problèmes liés au cannabis comme les problèmes de concentration, les difficultés à répondre à certaines exigences de la vie sociale, la perte subjective de contrôle de la consommation.

6 Pharmacologie

Le cannabis contient une soixantaine de cannabinoïdes, dont le THC qui en est la principale substance psychoactive. L'inhalation du cannabis produit une myriade d'effets pharmacologiques à la fois dans le système nerveux central et périphérique [34–37]. Les autres phytocannabinoïdes ainsi que les terpènes et flavonoïdes contenus dans la plante de cannabis modulent ou renforcent l'effet du THC sur l'organisme, ce qui est souvent appelé effet « entourage » [38]. Ce n'est qu'au début des années 90 que les mécanismes d'action des cannabinoïdes ont commencé à être élucidés.

6.1 Mécanisme d'action

La plupart des effets du THC sont provoqués par son interaction avec le système « endocannabinoïde » qui comprend des récepteurs spécifiques et des ligands endogènes [39]. Les ligands sont des molécules capables de se lier à des récepteurs. Deux types de récepteurs forment le pivot du système « endocannabinoïde ». Le premier type de récepteur identifié a été nommé CB₁ et le second CB₂. Le THC se comporte comme un agoniste partiel de ces récepteurs [40]. Le récepteur CB₁ est présent dans le cerveau ainsi que dans quelques tissus périphériques. Le récepteur CB₂ est essentiellement cantonné aux cellules immunitaires [41]. Récemment, il a été montré qu'il était aussi présent dans le système nerveux central [42]. La concentration des récepteurs CB₁ dans le cerveau est particulièrement élevée, surtout dans les zones du cerveau qui sont impliquées dans les effets comportementaux typiques du cannabis.

Le récepteur CB₁ est pratiquement absent du tronc cérébral où est localisé le centre respiratoire. Son absence de cette structure explique la faible létalité du cannabis en raison de son absence d'effet dépresseur sur les centres respiratoires. Outre les récepteurs CB₁ et CB₂, les cannabinoïdes se lient à d'autres récepteurs comme le récepteur nucléaire PPAR- γ (qui joue un rôle clé dans le métabolisme des lipides, dans la sensibilité à l'insuline et ainsi dans l'homéostasie du glucose [43, 44]); ou le récepteur vanilloïde TRPV1 qui intervient dans la transmission de signaux nociceptifs (transmettant la sensation de douleur) comme ceux produits par une température supérieure à 43 °C ou le contact avec une substance brûlante comme la capsaïcine du piment et des sprays au poivre [45]. Récemment, un nouveau récepteur aux cannabinoïdes a été cloné et nommé GPR55, d'autres existent probablement [46]. Le récepteur GPR55 est impliqué dans l'altération des réponses vasodilatatrices mésentériques. Outre une fonction vasculaire, il pourrait être impliqué dans le métabolisme des lipides.

Huit ligands endogènes ou endocannabinoïdes au moins ont été identifiés à ce jour. Le groupe de Mechoulam [47] a isolé et identifié le premier endocannabinoïde connu, à savoir l'anandamide. Celui-ci et le 2-arachidonoyl glycérol (2-AG) sont les plus étudiés et les mieux caractérisés à ce jour. Des transporteurs ainsi que des enzymes responsables de leur synthèse et de leur dégradation ont également été mis en évidence [48]. Les endocannabinoïdes agissent comme des signaux rétrogrades (intervenant dans un *feedback* négatif). Ils régulent en particulier la libération fine du GABA (neurotransmetteur inhibiteur) par certaines terminaisons nerveuses inhibitrices. Ils agissent de même vis-à-vis des neurones excitateurs qui utilisent le glutamate (GLU) comme neurotransmetteur [49] (figure 2). Les endocannabinoïdes jouent donc un rôle important dans la plasticité neuronale, qu'elle soit transitoire ou à long terme avec des effets qui peuvent perdurer au-delà de l'heure. L'intervention des endocannabinoïdes « à contre-courant » de la transmission synaptique qui inhibe la libération de GABA est connue comme la « suppression de l'inhibition par dépolarisation » ou DSI. Le même mécanisme qui implique la libération du glutamate est nommé « suppression de l'excitation par dépolarisation » ou DSE. Cette implication des endocannabinoïdes dans la DSI a été mise en évidence par les travaux de Wilson et Nicoll [50].

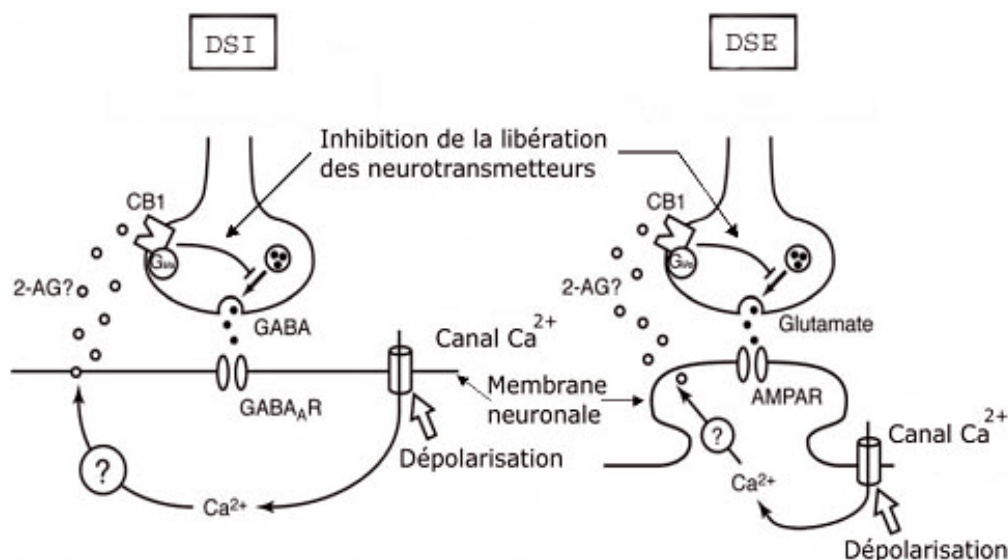


Fig. 2. L'influx nerveux produit une dépolarisation de la membrane du neurone. Suite à cette dépolarisation, le canal ionique dépendant du voltage s'ouvre et laisse pénétrer le calcium. L'augmentation de la concentration en ions calcium stimule la biosynthèse des endocannabinoïdes par les neurones postsynaptiques. Ces molécules migrent vers les neurones présynaptiques et activent les récepteurs CB₁. L'activation de ces récepteurs inhibe la libération du neurotransmetteur inhibiteur GABA (DSI, à gauche) et du neurotransmetteur activateur glutamate (DSE, à droite). Adapté de la référence [49].

Les endocannabinoïdes agissent essentiellement sur trois voies de signalisation intracellulaire : celle de l'adénylate cyclase, celle des canaux ioniques (calcium et potassium) ainsi que celle de la voie des protéine kinases activées par des agents mitogènes (MAP kinases).

6.2 Voies d'administration

Lorsque le cannabis est fumé, la dose de THC inhalée, et surtout les taux sanguins mesurés, varient énormément d'un sujet à l'autre. Ces paramètres sont influencés par la technique d'inhalation [23, 24]. En général, le pic plasmatique de THC survient entre trois et huit minutes après la première bouffée, vers la fin de la période d'inhalation. Les concentrations maximales de THC peuvent atteindre alors des valeurs allant jusqu'à 267 ng/mL pour un joint contenant seulement 3,55 % de THC [51, 52]. Pendant la phase d'inhalation, les concentrations de 11-OH-THC et de THCCOOH sont beaucoup plus basses que celles de THC.

Lorsque le cannabis ou le THC est ingéré, l'apparition du pic plasmatique est retardée de près d'une heure. Les pics de concentrations sont beaucoup plus faible, atteignant au plus une dizaine de ng par mL de sang. Le rapport de concentrations entre le THC et le 11-OH-THC dans le sang est également changé avec une nette prééminence du 11-OH-THC. De même, le taux de THCCOOH s'élève en général immédiatement pour atteindre des valeurs qui seront toujours plus élevées que celles du THC et du 11-OH-THC [53, 54].

6.3 Métabolisme

Le THC est oxydé, principalement par le foie ; il donne naissance à une trentaine de métabolites [55] (figure 3,

d'après [56]). Plusieurs de ces métabolites sont psychoactifs ou présentent d'autres propriétés pharmacologiques (par exemple anti-inflammatoires pour le THCCOOH). La voie métabolique principale du THC aboutit à la formation successive du 11-hydroxy- Δ^9 -THC (11-OH-THC), du 11-céto- Δ^9 -THC puis du 11-nor-9-carboxy- Δ^9 -THC (THCCOOH). Le 11-OH-THC présente une activité pharmacologique proche ou supérieure à celle du THC [57]. Le THC, le 11-OH-THC ainsi que le THCCOOH sont partiellement combinés à l'acide glucuronique, ce qui en accroît la solubilité dans l'eau [58]. Le THCCOOH-glucuronide est excrété dans l'urine et la bile alors que les cannabinoïdes non conjugués sont directement éliminés *via* les selles. Les enzymes responsables de l'oxydation du THC sont les cytochromes du groupe 2C [59] alors que certaines UGT (acide uridine di-phosphoglucuronique(UDP)-glucuronosyltransferase) du groupe 1 sont les enzymes responsables de la conjugaison du THCCOOH à l'acide glucuronique [60]. Ces molécules conjuguées pourraient être toxiques en formant des isomères puis des adduits qui se combineraient avec certaines protéines, favorisant ainsi des réactions auto-immunes [61]. Un tel mécanisme a également été suggéré pour le THCCOOH-glucuronide [62]. Les cytochromes du groupe 2C, comme certaines UGT, présentent un polymorphisme génétique [59, 63].

Plusieurs maladies sont connues pour affecter ces enzymes clés avec pour conséquences un métabolisme potentiellement réduit et une plus longue persistance des cannabinoïdes dans l'organisme. Par exemple, le syndrome de Gilbert, qui affecte environ 15 % de la population générale, provoque une élévation du taux de bilirubine en raison d'une activité réduite de l'enzyme UGT1A1. Les individus qui en sont victimes peuvent développer des symptômes toxiques lorsqu'ils sont traités par des médicaments qui sont métabolisés par l'enzyme dont ils sont déficients. Il pourrait en aller de même pour le

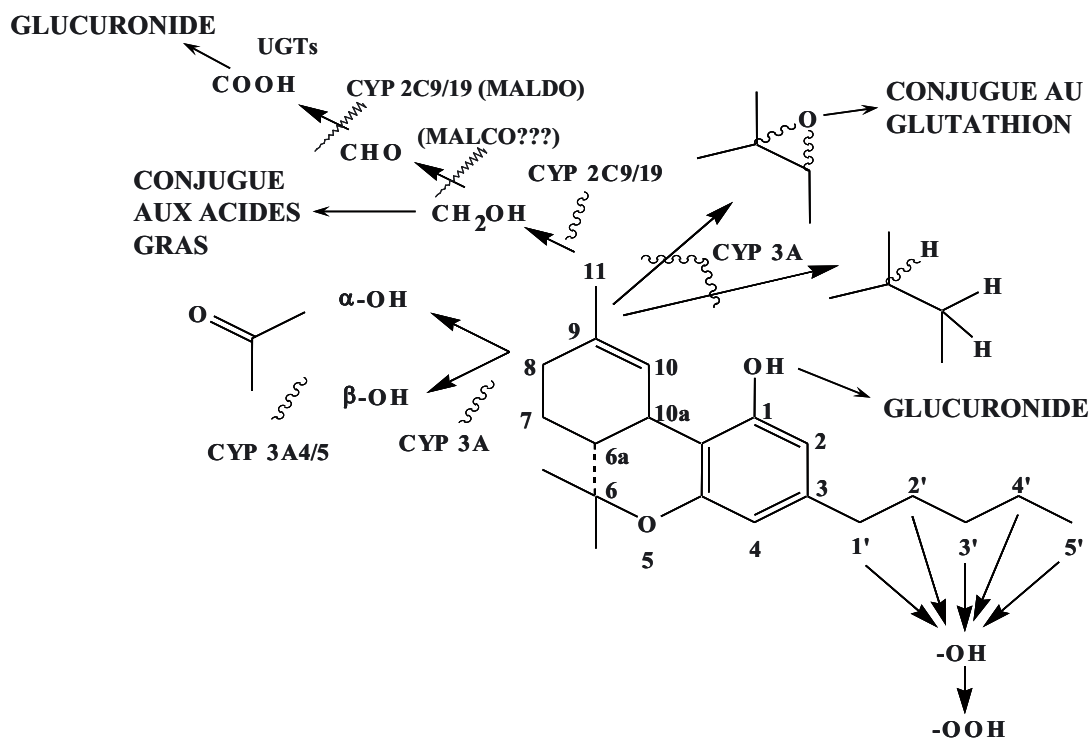


Fig. 3. Métabolisme du THC chez l'être humain. Adapté de la référence [56].

THC. Ces enzymes peuvent également être l'objet d'interactions ou d'inductions produites par d'autres substances pharmacologiquement actives. Par exemple, le métabolisme du THC entre en compétition avec celui de la phénytoïne (antiépileptique) au niveau du cytochrome 2C9 [59].

6.4 Quantification des cannabinoïdes dans le sang

Pour déterminer la pharmacocinétique du THC, il est nécessaire de disposer de méthodes analytiques très performantes comme la chromatographie gazeuse rapide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) [64]. La chromatographie liquide couplée à la MS/MS peut aussi être employée, en particulier lorsque la séparation chromatographique est basée sur l'emploi de techniques apparentées l'UPLC avec l'avantage de pouvoir analyser les métabolites conjugués polaires dans un laps de temps réduit [65]. Le dosage par GC/MS est également fréquemment utilisé [66]. Sa moindre sensibilité et spécificité peuvent poser problème lorsque les concentrations de cannabinoïdes sont voisines du ng/mL ou lorsque des substances appartenant à la matrice biologique peuvent interférer avec le dosage, par exemple avec les échantillons prélevés postmortem.

6.5 Pharmacocinétique

Une fois parvenu dans l'organisme, *via* les poumons, le THC, qui est très lipophile, est rapidement distribué aux tissus et sa concentration plasmatique décroît rapidement [52]. Dans le sang, le THC se concentre dans la fraction plasmatisque [67] où il est fortement lié aux protéines (97-99 %) [68].

Il est probable que le THC interagisse sur le mode de la compétition avec d'autres substances qui sont également fortement liées aux protéines plasmatiques. L'ampleur de cette compétition reste à ce jour très méconnue. La biodisponibilité (la fraction de la dose qui atteint la circulation sanguine) varie énormément, elle est estimée de 2 à 56 %. Le pic de concentration est atteint vers la fin de la phase d'inhalation pour s'établir entre 76 et 267 ng/mL de plasma après avoir fumé une cigarette de 850 mg contenant 3,55 % de THC, soit une dose de 30 mg de THC [51, 52]. Deux heures plus tard, les taux de THC se sont effondrés avec des valeurs au voisinage de 5 ng/mL. Après 6 h, ils se situent en général au-dessous de 2 ng/mL de plasma. Signalons que l'Office Fédéral des Routes Helvétique (OFROU), à partir du 1^{er} janvier 2005, a fixé à 1.5 ng/mL de THC le seuil au-delà duquel un conducteur est considéré comme étant sous l'influence du cannabis. Dans les 5 jours qui suivent la consommation, 80-90 % de la dose initiale inhalée de THC sont excrétés, en majorité par les fèces, et de moindre façon dans l'urine, essentiellement sous la forme de métabolites inactifs. Le principal métabolite excrété dans l'urine est le THCCOOH-glucuronide. Cette molécule subit une recirculation entéro-hépatique. Elle est excrétée dans la bile, hydrolysée en THCCOOH libre, par les bactéries de l'intestin, puis après résorption repasse dans la circulation générale ce qui prolonge sa durée de séjour dans l'organisme. Après inhalation d'un joint contenant 3,55 % de THC, la durée moyenne pendant laquelle on peut détecter le THCCOOH dans le plasma sanguin est de 152 h (valeurs extrêmes : 72-168 h) [51]. Le THC et le 11-OH-THC sont également glucuro-conjugués et excrétés dans l'urine, mais en faibles quantités. Le THC-glucuronide urinaire pourrait être considéré comme un marqueur de consommation récente [69].

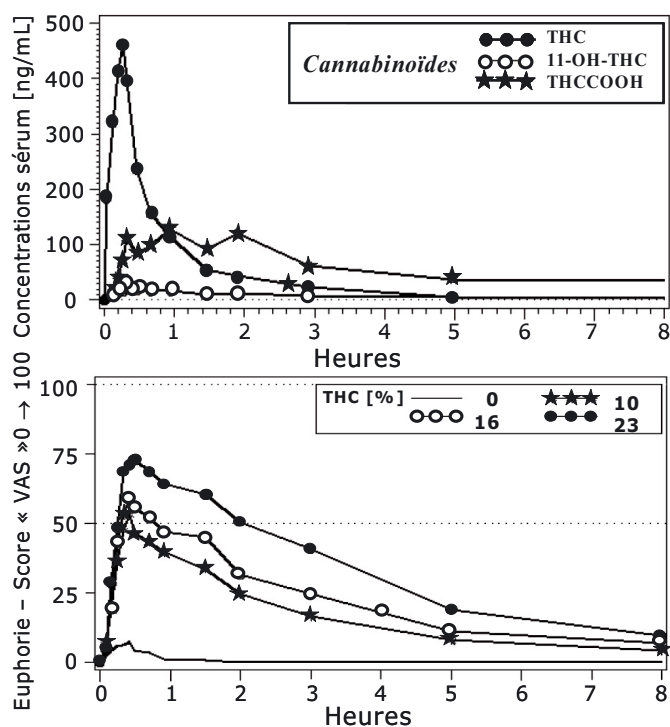


Fig. 4. Haut : Profils cinétiques des concentrations de THC, de 11-OH-THC (métabolite psychoactif) et de THCCOOH (métabolite non psychoactif) dans le sérum d'un sujet volontaire après avoir fumé un joint de 1 g préparé avec du cannabis titrant environ 23 % de THC et contenant 69,4 mg THC/joint. Bas : score analogique visuel moyen (VAS) du « high » pour des joints contenant environ 0 (placebo) ; 29,3 ; 49,1 et 69,4 mg de THC et préparés avec 700 mg de tabac et 300 mg de cannabis titrant environ 0 %, 10 %, 16 % et 23 % de THC. Inhalation : environ 33 bouffées de 2 s d'inhalation, 3 s de rétention de la fumée dans les poumons, 32 s pour l'expiration de la fumée et le repos. Pour évaluer l'intensité des effets euphoriques, le sujet volontaire marque un trait sur une droite allant de 0 (aucun effet ressenti) à 100 mm (effet maximal ressenti au cours de la vie. Le score « VAS » correspond à la distance entre le point 0 et le trait. Adapté de la référence [27].

Des concentrations beaucoup plus élevées sont atteintes après inhalation d'un joint de 1 g, préparé avec du cannabis contenant plus de 23 % de THC (figure 4, haut). La concentration maximale de THC dans le sérum était de 465 ng/mL, celle de THCCOOH d'environ 130 ng/mL et celle de 11-OH-THC d'environ 20 ng/mL seulement. Le maximum des effets euphorisants est légèrement retardé par rapport au pic de concentration du THC (figure 4, bas) [27]. La période pendant laquelle on peut détecter le THCCOOH dans l'urine est de 2–5 jours après avoir fumé un seul joint contenant 3,55 % de THC, en utilisant une valeur de 15 ng/mL pour seuil de positivité pour la technique chromatographique utilisée. La détermination des paramètres pharmacocinétiques des cannabinoïdes n'est pas aisée car leur élimination suit des cinétiques complexes (modèles à 3–4 compartiments). Suivant la fenêtre de temps considérée, les demi-vies d'élimination peuvent varier considérablement. Pour la période allant de 1 à 6 h après l'inhalation, les demi-vies du THC, du 11-OH-THC et du THCCOOH ont été évaluées respectivement à 1,4 ; 2,0 et 3,4 h [70].

La demi-vie d'élimination terminale du THCCOOH a été évaluée à 17,6 h [71], celle du THC à 20–30 h [53]. Des modèles mathématiques ont été développés pour estimer le moment de la prise de cannabis connaissant les concentrations plasmatiques du THC et du THCCOOH [72].

6.6 Interactions avec d'autres drogues

a) Avec l'alcool éthylique

L'alcool est très largement consommé, y compris par les adolescents. Le cannabis est la substance psychotrope illicite la plus fréquemment utilisée. Le cannabis et l'alcool sont souvent consommés conjointement au cours d'une même soirée [73]. Les co-morbidités sont nombreuses [74]. L'alcoolisme et la prise répétée de cannabis peuvent affecter le cerveau et le comportement de diverses manières [75, 76]. Les adolescents sont particulièrement vulnérables aux effets neurotoxiques de l'alcool et du cannabis [77, 78]. L'alcool et le cannabis ont en commun d'être particulièrement toxiques pour les neurones de l'hippocampe [79]. Rappelons que l'hippocampe joue un rôle clé dans la mémorisation et l'apprentissage ; qu'il est la plaque d'aiguillage des souvenirs ; que certains éléments de la mémoire épisodiques y sont vraisemblablement stockés. L'équipe de Robbe a montré que le cannabis perturbe le processus de mémorisation en désorganisant le fonctionnement électrique de l'hippocampe [80].

Le cannabis et l'alcool ont une autre cible commune, à savoir le circuit de la récompense. L'activation de plusieurs zones cérébrales appartenant à ce circuit de la récompense a des effets assimilés à la sensation de plaisir (gratifiants) [81, 82]. Ce circuit comporte dans le noyau accumbens, les terminaisons dopaminergiques de neurones ayant pris naissance dans l'aire du tegmentum ventral, qui sont activés ou modulés par toute une série de substances psychoactives. Parmi celles-ci figurent le THC et l'alcool, mais également la nicotine, la cocaïne et les morphiniques. Toutes ces drogues stimulent la libération de dopamine dans le nucleus accumbens, ce faisant elles activent le système de la récompense et présentent des propriétés de renforcement positif, substratum de la dépendance psychique à l'origine du besoin compulsif de consommations ultérieures. Le blocage des récepteurs CB₁ par un antagoniste spécifique (le rimonabant), diminue le besoin impérieux de boire de l'alcool ou de fumer [83]. Les endocannabinoïdes sont un acteur majeur du système de la récompense impliqué dans la dépendance aux drogues [84, 85] et dans celle au cannabis [86].

b) Avec la nicotine

Le tabagisme est la cause prépondérante de la mortalité élevée due aux maladies cardiovasculaires, pulmonaires obstructives chroniques et des cancers bronchopulmonaires. La nicotine, la substance psychoactive majeure du tabac, est responsable de la forte dépendance psychique au tabac. L'inhalation de joints coupés avec du tabac favorise une double dépendance et s'ajoute aux effets nocifs des cigarettes. L'étude réalisée par

Valjent et coll. [87] suggère fortement l'existence d'une interaction fonctionnelle entre le THC et la nicotine. La nicotine faciliterait les réponses pharmacologiques et biochimiques aiguës, la survenue d'une tolérance et d'une dépendance physique induites par le THC pourrait jouer un rôle important dans le développement des processus addictifs.

c) Avec la cocaïne et les amphétamines

Les effets cardiovasculaires du THC (tachycardie, hypertension) peuvent être renforcés par la prise simultanée de stimulants comme la cocaïne ou les amphétamines [88]. Les effets cardiotoxiques de ces combinaisons sont d'autant plus grands que le fumeur souffre de maladie cardiovasculaire préexistante (par exemple troubles du rythme, sténoses vasculaires). La prise concomitante de cannabis et de cocaïne est relativement fréquente et peut être à l'origine de décès [89].

d) Autres agents

Les substances ayant un effet dépressur sur le système nerveux central comme les benzodiazépines peuvent renforcer certains des effets psychoactifs du THC. Des interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques ont aussi été postulées. Une sensibilisation ou une tolérance croisée ont été invoquées pour expliquer le renforcement de certains effets des cannabinoïdes par les opiacés et *vice versa* [90].

7 Intoxication aiguë

7.1 Toxicité aiguë

Avant de détailler les effets toxiques du THC sur l'Homme, il convient de s'interroger sur la finalité du THC dans la plante de cannabis. On sait que les cannabinoïdes sont excrétés et s'accumulent dans la cavité de poils glandulaires qu'on retrouve en grand nombre sur les sommités fleuries et les tissus jeunes fragiles du cannabis. Les cannabinoïdes appartiennent à la famille des métabolites secondaires qui jouent habituellement un rôle important dans l'écologie des plantes. Les métabolites secondaires ont en général un rôle défensif pour la plante, plus rarement une fonction attractive. Le THC-A (le précurseur du THC) n'échappe pas à cette règle, il a été récemment montré qu'il est très toxique pour les cellules d'insectes qu'il tue par apoptose [91]. Il pourrait donc avoir un rôle protecteur vis-à-vis des insectes phytophages. Morimoto et coll. [92] ont montré que le THC-A et le CBC-A pourraient jouer un rôle dans la défense de la plante de cannabis en induisant une nécrose des tissus de la feuille agressée par un pathogène.

La dose potentiellement létale pour l'être humain n'est pas connue. La dose tuant 50 % des animaux testés (DL₅₀) du THC oral se situe au moins à 9000 mg/kg chez le singe [93, 94]. En supposant que cette valeur soit la même chez l'être humain, on aurait pour un adulte de 70 kg, une DL₅₀ de 630 000 mg (dose capable de tuer la moitié des animaux d'un lot expérimental) soit plus de 20 000 fois la dose habituellement fumée.

Avec 630 000 mg de THC, on peut confectionner 12 600 joints à forte teneur en THC contenant chacun 50 mg de THC. La dose quotidienne maximale de THC mentionnée dans la littérature scientifique pour l'être humain se situe vers 1000 mg de THC pour une quantité de 24,5 g de cannabis [95].

L'ingestion accidentelle de joints de cannabis par des enfants peut conduire à des troubles psychomoteurs sévères : ataxie (incoordination motrice), somnolence, léthargie, tachycardie, pupilles dilatées. La dépression du système nerveux central peut être suffisamment intense pour induire un coma, en particulier chez de jeunes enfants [96].

Si le cannabis est de « qualité pharmaceutique » comme celui vendu dans les pharmacies aux Pays-Bas, il est dépourvu de contaminants toxiques. Le cannabis vendu sur le circuit illégal contient de nombreux contaminants potentiellement toxiques, comme des bactéries fécales, des levures, des résidus de pesticides ou des métaux lourds (plomb) ou encore des métaux comme l'aluminium [97] qui sont responsables de maladies respiratoires et neurologiques lorsqu'ils sont inhalés [98]. L'inhalation de bactéries et de levures peut induire des crises d'asthme [99]. Le cannabis peut être également coupé avec toutes sortes de produits pour accroître le profit de sa vente et/ou en augmenter l'attractivité en faisant croire qu'il est plus riche en THC qu'en réalité (par exemple par ajout de microbilles de verre).

7.2 Caractéristiques cliniques

Selon l'Institut Suisse de Prévention de l'Alcoolisme et autres toxicomanies (ISPA), les effets positifs les plus fréquemment cités pour les effets du cannabis sont la « détente », une sensation agréable (euphorie), l'humeur joyeuse et la loquacité. Quant aux effets négatifs, sont mis en exergue les troubles de la concentration et de la mémoire ainsi que la passivité et l'apathie souvent cités par les consommateurs de cannabis. On mentionnera également une somnolence, des nausées, une augmentation de l'appétit, des irritations et sécheresse du nez et de la gorge, une baisse de la salivation, une diminution de la pression intra-oculaire, des conjonctives rougies (hyperémie), de la rétention urinaire ainsi qu'une modification des perceptions (le temps semble passer plus rapidement que le temps réel) [29, 100, 101]. Les couleurs peuvent aussi paraître plus vives, la musique semble être jouée avec plus d'éclat, les émotions sont ressenties comme plus émouvantes et plus intenses, avec un sens plus profond [102].

Les effets subjectifs atteignent leur maximum 10–30 min après avoir commencé de fumer et la phase euphorique (*high*) perdure environ 2 h. Ces effets s'atténuent fortement après 3–5 h mais des effets résiduels peuvent encore être mis en évidence 24 h après avoir fumé [52]. Les effets psychomoteurs peuvent toutefois durer au-delà de l'intervalle de temps pendant lequel les effets subjectifs, tels que le « high », sont ressentis [103, 104].

7.3 Aspects neuropsychologiques, influence du taux de THC dans le cannabis et dose inhalée

À faible dose, c'est surtout l'euphorie et les propriétés relaxantes du cannabis qui se font sentir. En doses modérées

ou importantes, les consommateurs présentent également une inhibition de leurs fonctions motrices, une incapacité à s'exprimer avec fluidité et aisance, une mémoire à court terme diminuée, une certaine inaptitude à effectuer des tâches complexes [105, 106].

D'autres effets psychoactifs non désirés peuvent survenir, en particulier des états psychotiques transitoires (ils durent au maximum quelques jours) faits de crises d'angoisse, d'attaques de panique, de délires et d'hallucinations, de comportements irrationnels et d'agitation [107, 108]. Ces psychoses cannabiques transitoires peuvent aussi apparaître dans le cadre d'étude d'administration contrôlée. Les symptômes psychotiques s'atténuent pour disparaître lorsque les effets pharmacologiques du THC se sont éteints [109].

Plusieurs études ont cherché à évaluer si les fumeurs de joints étaient capables d'évaluer la force du joint inhalé et de titrer les effets. Lorsqu'ils ont le choix entre des joints diversement dosés (par exemple 0 ; 2,0 et 3,5 % de THC), les sujets choisissent invariablement le plus fortement dosé. Heishman *et coll.* ont montré que les fumeurs adaptent leur façon de fumer lorsqu'ils ont à leur disposition un cannabis plus fortement dosé (2,7 % contre 1,3 %) ; ils réduisent le nombre de bouffées ainsi que la durée et le volume d'inhalation de chaque bouffée [110].

On sait que le système endocannabinoïde qui est la cible du THC joue un rôle important dans l'apprentissage moteur contrôlé par le cervelet [111]. L'apprentissage moteur est un ensemble d'opérations associées à la pratique ou l'expérience, qui conduisent à des changements relativement permanents des compétences pour la performance des habiletés motrices. Les endocannabinoïdes interviennent également dans l'effacement des souvenirs traumatiques encodés dans l'amygdale du cerveau [112]. Les endocannabinoïdes facilitent encore l'encodage des souvenirs dans la mémoire en agissant au niveau de l'hippocampe.

Contrairement à l'effet subtil des endocannabinoïdes, l'administration aiguë de THC perturbe sensiblement la dynamique des circuits neuronaux. En conséquence, le THC diminue les facultés de mémorisation et d'apprentissage [113, 114].

7.4 Effets cardiovasculaires

La prise aiguë de cannabis produit une tachycardie, c.à.d. une accélération du rythme cardiaque entre 20 et 100 %, qui apparaît au cours de la dizaine de minutes que dure l'inhalation du joint, et disparaît en 2–3 h. Le pic d'effet survient une quinzaine de minutes après le pic plasmatique de concentration du THC. La pression sanguine en position couchée s'accroît, alors qu'elle diminue en position assise ou debout (hypotension orthostatique). Le volume d'éjection du cœur augmente de 30 %, voire davantage [115]. Des vertiges ou un évanouissement peuvent survenir lorsque le fumeur passe trop rapidement en position verticale [116]. On pense que les effets cardiovasculaires de la prise de cannabis sont la conséquence d'une stimulation du système sympathique et d'une réduction de l'activité du parasympathique. Les endocannabinoïdes sont impliqués dans la régulation de la fonction cardiovasculaire et ont un effet sur l'hypertension [117]. Les principaux effets secondaires

cardiovasculaires du cannabis correspondent à un risque augmenté d'angine de poitrine et d'infarctus du myocarde, des tachyarrhythmies ainsi que des complications vasculaires [115]. Une récente étude épidémiologique a montré [118] que le risque d'infarctus était augmenté d'environ 5 fois dans l'heure qui suit l'inhalation de la fumée d'un joint de cannabis. En cas de perfusion cérébrale diminuée (par exemple par suite d'une sténose des vaisseaux), le risque de crise ischémique augmente parallèlement au risque de chutes et de blessures associées. Des réserves cardiovasculaires insuffisantes existent chez des individus jeunes ou âgés porteurs de diverses pathologies cardiaques [119, 120]. Les patients présentant une angine de poitrine peuvent plus facilement ressentir des douleurs après prise de cannabis. Le THC induit une vasoconstriction périphérique liée à un abaissement de la température de 2–4 °C s'accompagnant d'une sensation de froid des extrémités. Dans d'autres parties du corps, les vaisseaux se dilatent et le débit sanguin local augmente. En outre, des palpitations provoquées par la tachycardie, des arythmies d'origines diverses ont été relevées. À doses élevées, de la bradycardie (ralentissement du rythme cardiaque) et de l'hypotension peuvent survenir. Enfin, signons que des cas de décès attribués à une défaillance cardiovasculaire et consécutifs à l'usage du cannabis sont mentionnés dans la littérature [121].

7.5 Effets sur les performances psychomotrices

Les effets psychomoteurs résultant d'une prise aiguë de cannabis comprennent une diminution de l'équilibre postural, une augmentation du balancement postural (à cause de la diminution de l'équilibre) et la survenue de tremblements. Les effets sur le temps de réaction pour des tâches simples ou complexes sont ambigus puisque certaines études ne montrent aucun effet, tandis que d'autres observent une augmentation notable du temps de réaction [108]. Les performances psychomotrices sont en général évaluées au moyen de tests plus ou moins complexes mesurant différents paramètres comme la capacité à poursuivre une cible se mouvant de manière erratique sur une trajectoire (test de tâche de poursuite de trajectoire). Des signaux distrayeurs peuvent être ajoutés pour complexifier la tâche. Le test CTT (*critical tracking task*) [122] est particulièrement adapté à la mesure des effets du cannabis sur une tâche essentielle de la conduite automobile : la poursuite de trajectoire [123]. Le cannabis affecte également les résultats du test d'impulsivité, de type *go-no go*, dans lequel le sujet testé doit répondre activement à un signal et rester passif lorsqu'un signal stop apparaît. La tâche de prise de décision qui évalue la prise de risque par le biais du « *Iowa gambling task* » n'a pas permis de mettre en évidence une réduction des performances [123]. De nombreux autres tests neurocognitifs ont été proposés pour évaluer les capacités des consommateurs de cannabis [124].

Le THCCOOH, le métabolite inactif du cannabis, est l'une des substances les plus fréquemment détectées dans l'urine des sportifs, lors de contrôles antidopage. Comme le cannabis n'améliore pas les performances, il est probablement consommé par les sportifs d'élite à des fins récréatives ou pour ses propriétés euphorisantes, relaxantes ou sédatives, avant une

compétition éprouvante tant sur le plan émotionnel que physique (par exemple pour passer une bonne nuit avant une compétition) [125].

7.6 Effets sur l'attention et les processus cognitifs

La prise de cannabis perturbe les performances dans des tâches complexes nécessitant un contrôle continu et ainsi que la capacité de changer son attention rapidement d'un stimulus à l'autre. En utilisant une batterie de tests cognitifs, Block *et coll.* [126] ont montré que la prise de cannabis ralentissait le temps de réponse nécessaire pour produire des associations de mots, ralentissait la lecture de textes et entravait la compréhension des textes lus, l'expression verbale ainsi que les aptitudes à réaliser des tests de mathématiques, y compris des calculs simples comme des additions et des soustractions. De manière plus générale, ce sont surtout les fonctions exécutives qui sont altérées par la prise de cannabis, à savoir celles qui concernent la mémoire, l'attention, l'inhibition, la flexibilité, la planification, le raisonnement abstrait ainsi que la rapidité d'exécution des tâches.

De nombreux tests existent pour évaluer les effets du cannabis sur les fonctions cognitives, comme par exemple celui de la tour de Londres [123].

Comme le THC et les endocannabinoïdes interagissent avec la maturation du cerveau qui ne s'achève qu'à l'adolescence, il n'est pas étonnant que de nombreuses études aient montré que les capacités psychocognitives des adolescents étaient affectées par la prise de cannabis [127–129]. Le système endocannabinoïde serait un acteur majeur orchestrant la prolifération, la différenciation et la survie des cellules pré-curseurs des neurones et des cellules gliales, modulant l'établissement des réseaux de connections synaptiques [130, 131]. Ces observations sont en accord avec l'hypothèse d'une plus grande sensibilité du cerveau et des processus qu'il gouverne aux effets indésirables du cannabis pendant la période allant du fœtus à l'adolescent [77].

7.7 Effets sur la mémoire

Un des effets les plus notoires de la prise aiguë de cannabis concerne l'effet sur la mémoire à court terme. De nombreuses études ont montré que la prise de cannabis diminue les différentes étapes du processus de mémorisation, en particulier l'encodage des souvenirs, leur consolidation à long terme ainsi que le processus de rappel dans la conscience. Les effets du cannabis sont font ressentir quand le sujet est intoxiqué [132]. Par exemple, un sujet est incapable de se rappeler un événement ou une leçon apprise peu de temps après avoir fumé du cannabis alors qu'il se souvient parfaitement des événements ou des leçons apprises avant la phase d'intoxication [133].

La majorité des études concerne les effets négatifs du cannabis sur la mémoire à court terme épisodique et verbale. Quelques études traitent des effets inhibant la mémoire de travail et la mémoire à long terme sémantique, qui comprend la mémorisation des concepts abstraits. Les effets sur la mémoire procédurale qui traite les comportements appris et exécutés de manière inconsciente, ont été peu examinés [133].

L'addiction aux drogues est de plus en plus considérée comme une maladie de la mémoire et de l'apprentissage. Les cannabinoïdes pourraient renforcer les comportements liés à un événement gratifiant (comme rechercher et fumer du cannabis) en modulant la plasticité synaptique impliquée dans leur mémorisation à long terme [86]. Les processus d'apprentissage peuvent associer une représentation du cannabis avec un stimulus apparemment neutre. Le stimulus va ensuite activer la mémoire implicite et induire une réponse psychophysiologique et un comportement conditionné de recherche de drogue [134].

7.8 Effets sur le comportement violent et antisocial

Des études récentes suggèrent que le cannabis pourrait être associé avec un comportement antisocial et violent. Traditionnellement, on a toujours pensé que le cannabis inhibait les conduites violentes et agressives autant chez l'animal que chez l'humain. Cependant, certaines études épidémiologiques indiquent que le cannabis consommé par de jeunes adolescents est un facteur de risque de psychose à l'âge adulte [135], elle-même facteur de risque pour les comportements violents [136]. Parmi d'autres facteurs [137], la prise de doses élevées de cannabis pourrait déclencher des actes de violences chez des sujets avec des antécédants de troubles mentaux, en augmentant l'impulsivité et le risque de comportement agressif [138].

7.9 Effets sur la conduite automobile

La conduite d'un véhicule requiert diverses fonctions cognitives comme la perception, l'attention, le contrôle moteur, la mémoire de travail et la prise de décision. Ces fonctions peuvent être classées selon les capacités mises en jeu.

- Capacités d'attention :
 - soutenue (cela correspond à la capacité, sur une période relativement longue, à maintenir avec une efficacité élevée le traitement d'une série de stimulations fréquentes);
 - sélective (c.à.d. la capacité de se focaliser sur une cible en faisant abstraction des autres stimuli);
 - partagée (c.à.d. la capacité de traiter simultanément deux ou plusieurs catégories d'informations pertinentes).
- Capacités visuo-spaciales :
 - position latérale du véhicule par rapport au centre et au bord de la route;
 - estimation des distances.
- Mémoire :
 - épisodique : trajet, environnement;
 - sémantique : signalisation routière;
 - procédurale : maniement des commandes du véhicule;
 - de travail : contrôle de l'environnement, à l'avant et *via* les rétroviseurs.
- Jugement / prise de décision.
- Fonctions exécutives.
- Compréhension de textes pour la lecture des panneaux routiers.

La plupart de ces fonctions sont intégrées sous forme d'automatismes. Selon Michon [139], l'acte de conduire peut être divisé en 3 niveaux hiérarchiques qui interagissent les uns avec les autres : le niveau supérieur concerne les choix stratégiques comme la sélection du parcours et le respect des règles du trafic (planifier). Le niveau intermédiaire est plus tactique, il concerne la planification et l'anticipation des manœuvres ainsi que l'adaptation au trafic environnant. Le niveau le plus bas est opérationnel et concerne l'exécution des manœuvres et le traitement de l'information sensorielle (décider, réagir).

Les études épidémiologiques ont largement montré que le cannabis est la drogue psychoactive la plus fréquemment détectée après l'alcool chez les conducteurs automobiles pris au hasard [140]. Il en va de même pour les conducteurs suspectés de conduite sous l'emprise d'un produit psychotrope en raison d'un comportement inadapté [141]. La prise de cannabis diminue les performances autant sur simulateur de conduite que lors de conduite en circuit fermé ou en conditions réelles. Sur simulateur de conduite, c'est surtout la tâche de poursuite de trajectoire (suivre le trajet d'une route sinueuse avec des bifurcations sans s'écarter de la voie) qui est affectée par la prise de cannabis [66, 142]. Les études épidémiologiques de responsabilité montrent un risque accru d'accident augmenté d'environ 2 fois. L'étude de Drummer et coll. [143] indique une augmentation de 6,6 fois du risque d'être responsable d'un accident mortel de circulation lorsque le taux plasmatique se situe au-dessus de 5 ng/mL, soit environ 3 ng/mL de sang total. L'habileté à conduire est diminuée, le temps de réaction est augmenté, l'estimation des distances est entravée, le maintien des distances par rapport au bord de la route et au véhicule qui précède sont également altérés. La somnolence et le manque de vigilance, l'oubli de la signalisation routière [144], l'incoordination motrice sont des facteurs de risques supplémentaires. Il a été montré que le cannabis affecte à la fois l'attention partagée et l'attention soutenue. Si les conducteurs alcoolisés surestiment leur capacité, les fumeurs de cannabis sont généralement conscients de leur état et ont tendance à compenser en conduisant plus prudemment. Dans des situations complexes nécessitant une prise de décision rapide, ils auront plus tendance à être pris à défaut et à commettre des erreurs de conduite. Le temps de décision pour évaluer une situation et déterminer une réponse appropriée ainsi que le suivi de trajectoire sont les deux paramètres les plus affectés par la prise de cannabis. La prise simultanée d'alcool et de cannabis, très fréquente, renforce les effets délétères de ces deux substances vis-à-vis de la capacité à conduire.

En Suisse, pour les drogues illégales principales et le cannabis en particulier, c'est la tolérance « 0 » qui s'applique. Un seuil analytique à 1,5 ng de THC/mL de sang complet a été fixé pour tous les laboratoires accrédités et autorisés à procéder à des analyses médico-légales en relation avec la conduite automobile. En tenant compte d'une incertitude de mesure de 30 %, ce sont des conducteurs présentant un taux de THC supérieur ou égal à 2,2 ng/mL de sang complet qui seront considérés comme conduisant sous l'emprise du cannabis. Cette limite semble adéquate dans la mesure où des gros consommateurs de cannabis présentent plus de 24 h après avoir fumé, lorsque les effets du cannabis se sont très largement atténués, des taux sanguins qui sont inférieurs à cette valeur [145]. Un

groupe d'experts indépendants spécialistes des effets du cannabis sur la conduite automobile propose une limite proche (3,5–5,0 ng/mL de sang), toutefois sans tenir compte d'un calcul rétrospectif permettant d'estimer le taux de THC au moment de l'incident juridiquement significatif [146]. Selon Jones et coll. [147], la loi basée sur la tolérance « 0 » ou sur la limite de quantification inférieure des méthodes analytiques correspond à l'approche la plus pragmatique pour appliquer et faire respecter la législation qui concerne la conduite automobile sous l'influence de drogues.

7.10 Relation dose-effets

La prise de cannabis produit des effets subjectifs d'autant plus intenses et une diminution des performances cognitives et psychomotrices d'autant plus grande que la dose consommée est plus élevée [148]. Des taux sanguins élevés sont en général corrélés avec un affaiblissement plus conséquent de ces facultés. Toutefois, le degré de corrélation entre la dose, les taux sanguins et l'effet est relativement faible. Selon Ramaekers et coll. [149], on obtient une meilleure corrélation en calculant la proportion du nombre d'observations montrant une diminution des performances et en les mettant en relation avec les concentrations de THC dans le sérum. Par exemple, lorsque le taux sérique de THC se situe entre 5 et 10 ng/mL, 75–90 % des observations pour des tests psychomoteurs sensibles aux effets du cannabis montrent une diminution des performances.

7.11 Effets sur la perception du temps

Un des paramètres les plus spectaculairement altérés par la prise de cannabis est la perception du temps. Lorsque les consommateurs sont intoxiqués, l'estimation du temps est fallacieusement accrue [150]. Par exemple, un son d'une durée de dix secondes paraîtra en durer douze. Dans un autre test, si on demande à un sujet sous l'influence du cannabis de presser un bouton pendant 10 s, il le relâchera après seulement 8 s ; ainsi le temps qui passe paraît plus long qu'en réalité. Cette distorsion de la perception temporelle peut altérer les performances de toutes les tâches qui dépendent d'une estimation précise du temps écoulé. C'est le cas par exemple de la conduite automobile. Rafaelsen et coll. [151] ont montré que la simulation de conduite était fortement altérée, en particulier, l'estimation du temps et de la distance, par une prise de cannabis.

7.12 Dépistage de consommation

La consommation de cannabis peut être mise en évidence par l'analyse de plusieurs matrices biologiques prélevées chez la personne vivante, à savoir : l'urine, le sang, la salive, la sueur et les cheveux. L'analyse de chacune de ces matrices donne des informations qui sont complémentaires : la présence de cannabinoides dans l'urine prouve une consommation de cannabis mais n'indique rien sur : leur effet sur le comportement, la dose consommée ou le moment de la prise [152]. La présence de THC dans la salive indique une consommation récente en

raison d'une forte contamination buccale au moment de l'inhalation du joint. Les tests rapides pratiqués au bord de la route, comme le DrugWipe II[®] de Securetec ou le Rapiscan[®] de Cozart PLC, donnent des résultats jugés très insuffisants pour le THC contenu dans la salive [153, 154]. Toutefois, une relation linéaire entre le taux de THC dans le sérum et la concentration de THC dans la salive a été mise en évidence par le groupe de Ramaekers en employant la chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse comme méthode analytique [149]. Ces résultats indiquent que l'analyse de la salive est une bonne stratégie pour détecter les conducteurs de véhicule conduisant sous l'influence du cannabis, mais qu'un test simple, rapide, performant et bon marché, praticable au bord de la route, n'est à notre avis pas encore disponible en 2008. Le dosage du THC dans le sang, le plasma ou le sérum permet d'évaluer l'effet de la prise de cannabis sur le comportement ou les performances et d'évaluer le moment de la prise au moyen de différents modèles pharmacocinétiques [72]. Lors de consommations régulières de cannabis, les cannabinoïdes se trouvent piégés dans la matrice du cheveu. Une corrélation entre la concentration totale des cannabinoïdes dans le cheveu (THC+CBD+CBN) et la dose cumulée de THC consommé a récemment été mise en évidence chez de gros fumeurs réguliers de cannabis [155]. La sueur peut être collectée au moyen de patches. La présence de THC peut être détectée dans ces timbres collés sur la peau après consommation quotidienne de doses élevées de THC [156]. Chez le nouveau-né, l'exposition au cannabis pendant la grossesse peut être mise en évidence par l'analyse du méconium et/ou des cheveux [157].

7.13 Exposition passive ou involontaire au cannabis

L'inhalation passive de vapeurs de cannabis dans un espace confiné comporte un risque négligeable de présenter un test urinaire positif et encore moins d'effets psychoactifs [158]. Les législations alimentaires qui limitent le taux de THC dans les boissons et les aliments rendent de même improbable un résultat analytique positif aux seuils de détection qui sont habituellement préconisés par les sociétés savantes [159]. Par exemple, ces seuils sont 50 ng d'équivalents THCCOOH/mL d'urine pour les tests immunologiques et 15 ng/mL pour le THCCOOH total urinaire déterminé par le biais de techniques couplant chromatographie et spectrométrie de masse. De même, un résultat salivaire positif consécutif à une contamination passive paraît peu réaliste. Toutefois, il convient de relever que le prélèvement de salive doit se faire en l'absence de fumées de cannabis [160]. En ce qui concerne les cheveux exposés à la fumée de cannabis, Thorspecken et coll. [161] ont montré que cette contamination externe pouvait aboutir à des tests faussement positifs ou à des résultats erronément trop élevés.

8 Traitement pour les cas aigus

8.1 Intoxications aiguës

Les consommateurs jeunes et/ou naïfs ou très occasionnels sont plus vulnérables aux effets indésirables du canna-

bis. Ils sont plus fréquemment victimes de psychoses cannabiques. L'ingestion de cannabis qui ne permet pas de « titrer » les effets en raison d'un effet retardé est également souvent responsable d'intoxications au cannabis. Le consommateur victime d'un mauvais « trip » sera placée dans un environnement calme et rassurant jusqu'à disparition des symptômes [162]. Dans les cas les plus sévères, un traitement pharmacologique peut être nécessaire [163]. L'intoxication peut aussi être involontaire, le cannabis a pu être utilisé comme drogue incapacitante pour commettre des crimes, notamment des agressions sexuelles [164]. Ces cas de soumission chimique impliquant le cannabis semblent être peu fréquents, d'autres substances lui sont en général préférées.

9 Effets liés à une consommation chronique

9.1 Tolérance et dépendance

L'usage prolongé du cannabis s'accompagne du développement d'une tolérance et d'une dépendance requérant l'augmentation des doses inhalées pour produire les mêmes effets. Des symptômes de sevrage apparaissent après cessation de la consommation. L'exposition chronique au THC produit une diminution de la densité des récepteurs CB₁ dans le cerveau (*down regulation* ou régulation négative) et leur désensibilisation (le couplage entre les récepteur et les effets intracellulaires, *via* les protéines Gi, devient moins performant) [165]. L'apparition d'une tolérance a pour conséquence que les récepteurs deviennent moins nombreux et moins efficaces. L'exposition chronique au THC a pour effet, chez l'animal, de faire décroître les concentrations des endocannabinoïdes (anandamide et 2-AG) dans certaines régions du cerveau et de les accroître dans d'autres [166]. Il convient de relever que les régions du cerveau peuvent réagir de manière différente à l'exposition chronique au THC. Chez l'animal, le développement de la tolérance a plusieurs implications fonctionnelles : les effets tels que la diminution de la perception de la douleur, la diminution de la mobilité, de la température corporelle et l'inhibition de la mémorisation à court terme s'atténuent avec la répétition des doses de THC. Une étude récente, effectuée par Sim-Selley et Martin en 2002, a montré qu'une administration chronique à dose élevée de THC, chez l'animal, induisait le développement d'une tolérance importante, avec une intensité de de respectivement 6, 119 et 53 fois pour la sédation, l'analgésie (réduction de la sensibilité à la douleur) et l'hypothermie [167].

Chez l'Homme, les témoignages rapportent que l'usage chronique de doses modérées de cannabis est suivi de peu d'effets ou que des doses très élevées deviennent alors nécessaires pour produire une intoxication. Les essais cliniques réalisés à ce jour indiquent qu'une tolérance se développe au moins vis-à-vis des effets euphorisants et relaxants du cannabis. Les effets cardiovasculaires (tachycardie) s'atténuent également avec la répétition des doses. Par contre, les performances de la mémoire à court terme ainsi que les temps de réaction à des tâches complexes semblaient encore plus diminués après répétition des doses. Ces modifications sont surtout présentes lorsque des doses élevées sont consommées et

de manière fréquente. La tolérance aux effets du THC se développe à des vitesses différentes. Elle apparaît en quelques jours pour les effets analgésiques, pour la température corporelle, l'inhibition motrice. Les effets sur la mémoire ou sur le système neuroendocrinien nécessitent plusieurs semaines, voire des mois pour s'atténuer.

Par exemple, Jones et coll. [168] ont montré que l'administration par voie orale de 10 à 30 mg de THC toutes les 3–4 h pendant 5 à 21 jours s'accompagnait du développement d'une tolérance aux effets subjectifs chez l'Homme. Ainsi, l'intensité du *high* subjectif diminue de 60 à 80 % après 10 jours d'administration continue. Plusieurs effets pharmacologiques du THC régressent complètement et rapidement en 1–2 jours après la répétition des prises : l'hypotension posturale, la baisse de la température digitale, la baisse de pression intraoculaire, l'inhibition de la salivation. Par contre, les performances évaluées au moyen de tests psychomoteurs (tâche de l'attention divisée dans un test de poursuite) restent diminuées pendant les 3 jours d'administration répétée de cannabis par fumée (4 cigarettes à 3,1 %/jour) et aussi pendant les 3 jours d'abstinence qui suivent la consommation [169].

Les études d'imagerie cérébrale ont donné à ce jour des résultats disparates. La prise aiguë de cannabis induit une augmentation de l'activité dans les aires frontales, les régions paralimbiques et le cervelet. L'usage chronique du cannabis fait apparaître des altérations ou une adaptation des réseaux neuronaux impliqués dans les fonctions cognitives supérieures [170]. On ignore si ces changements sont réversibles ou non après abstinence. Un point particulièrement sensible, qui reste à éclaircir, concerne les effets du cannabis sur le développement du cerveau chez l'adolescent avec de possibles altérations permanentes chez l'adulte. Toutefois, il semble de plus en plus évident qu'un début de consommation précoce et fréquent du cannabis produit des conséquences à long terme sur les capacités cognitives ; il augmente le risque de troubles psychiatriques ultérieurs, favorise l'usage illégal des drogues et accroît le risque de pharmacodépendance au cannabis [77]. L'usage continu et fréquent de doses élevées de cannabis induit des déficits neurocognitifs qui persistent pendant des jours, voire des semaines, même après cessation de la consommation. L'importance de ces déficits et la durée des effets restent matière à discussion.

Il convient donc de relever que le sujet de la tolérance aux effets du cannabis est loin d'avoir été complètement clarifié et que bien des aspects demeurent obscurs.

9.2 Effets neurologiques

Psychose et schizophrénie

Les données s'accumulent pour montrer un lien entre usage de cannabis et risque accru de développer une schizophrénie, en particulier chez des populations vulnérables [171]. L'étude de Zammit et coll. [172] qui a « revisité » la cohorte des 50 000 conscrits de l'armée suédoise, étudiée initialement par Andreasson et coll. [173] avec, parmi eux, des fumeurs de cannabis avant l'entrée dans l'étude, montre qu'il existe un facteur causal et un risque doublé de développer une schizophrénie dans les 15 ans qui suivent le début de la consom-

mation chez l'adolescent. Entre 8 et 14 % des cas de schizophrénie pourraient être attribués à une prise précoce de cannabis [174]. L'usage de cannabis agirait plus vraisemblablement comme facteur déclenchant chez des individus vulnérables plutôt que comme facteur causal chez des patients non prédisposés [175]. La vulnérabilité à développer une schizophrénie est constituée aussi bien par l'environnement psychosocial que par le substrat génétique de la victime [176]. Par contre, il semblerait qu'une prédisposition à développer des troubles psychotiques ne favorise pas une future consommation de cannabis. Une méta-analyse récente examinant un grand nombre d'études indépendantes a montré que le risque de psychose est significativement accru chez les patients qui ont consommé du cannabis [177]. La synthèse de ces études a aussi montré qu'il existait une relation dose-effet entre l'importance de l'exposition au cannabis et le risque de développer une psychose [135].

Dépression et autres co-morbidités

Une relation dose-effets a été suggérée entre l'usage de cannabis et l'apparition d'anxiété ainsi que de symptômes dépressifs [178]. De manière générale, les adolescents et jeunes adultes semblent plus sensibles aux effets défavorables du cannabis que les adultes.

9.3 Effets psychosociaux

Deux effets de la prise chronique de cannabis sont controversés. Le premier concerne le « syndrome amotivationnel » appelé maintenant « syndrome cannabique chronique ». Les usagers réguliers auraient une faible capacité à se concentrer et des capacités de raisonnement réduites. Les individus victimes de ce syndrome présenteraient également des déficits cognitifs, une capacité réduite à construire et concrétiser des projets de vie ambitieux, avec pour résultat le choix de profession peu exigeantes en défis intellectuels et technologiques, une diminution de la motivation à effectuer des tâches expérimentales, même si celles-ci sont rétribuées [179, 180]. Le deuxième effet controversé a trait aux propriétés d'incitation du cannabis à consommer d'autres drogues psychotropes, à savoir l'hypothèse de la « porte d'entrée » du cannabis ou *gateway hypothesis*. Des études récentes réalisées par Fergusson *et coll.* (2006) suggèrent que la consommation chronique de cannabis est associée à un risque accru d'utiliser d'autres drogues illégales, d'abuser ou de devenir dépendant d'autres drogues illicites, et/ou de devenir un polytoxicomane « accro » à de nombreuses drogues illégales [181]. Les risques d'usage, d'abus, de dépendance et de consommation multiple diminuent avec l'âge. Ces études soutiennent l'hypothèse d'un rôle de tremplin vers les drogues dures pour le cannabis, mais les mécanismes réels impliqués ainsi que leur degré d'influence direct ou indirect restent obscurs.

9.4 Effets respiratoires

La prise de cannabis induit une augmentation du rythme respiratoire. Le dépôt de goudron dans les voies aérophones

et l'inhalation de monoxyde de carbone sont plus importants après inhalation d'un joint qu'après avoir fumé une quantité équivalente de tabac. En général la fumée de cannabis est inhalée plus profondément et est retenue plus longtemps dans les poumons, ce qui explique sa plus grande toxicité. Toutefois, cet effet est atténué par le fait que le nombre de joints fumé par jour est en général bien moindre que celui des cigarettes.

L'usage répété du cannabis peut provoquer l'apparition de toux et de bronchite obstructive chronique. L'inhalation des fumées de cannabis est associée, de manière dose-dépendante, à une diminution de la fonction respiratoire des voies aériennes supérieures avec pour conséquence une obstruction des voies respiratoires et une hyperinflation pulmonaire. Toutefois, l'inhalation de cannabis est rarement associée avec un emphysème macroscopique, ceci à l'opposé de ce qui est constaté avec le tabagisme [182].

9.5 Effets cardiovasculaires

Une tolérance aux principaux effets cardiovasculaires apparaît en quelques jours. Cette tolérance disparaît vite après la cessation de la prise chronique de cannabis [183]. Une étude épidémiologique récente réalisée chez des patients ayant survécu à un infarctus du myocarde montre que cet accident cardiovasculaire peut être déclenché par l'inhalation de cannabis [118]. Des accidents cérébraux ischémiques transitoires (flux sanguin insuffisant) ainsi que des attaques sont occasionnellement rapportés chez de jeunes fumeurs de cannabis. D'autres accidents cérébraux, comme des vasospasmes et des syncopes, peuvent survenir chez de gros consommateurs [116]. Les fumeurs âgés ainsi que les patients qui présentent des maladies cardiovasculaires ou une hypoperfusion cérébrale avérée ont plus de risque de faire un accident cardio ou cérébro-vasculaire après avoir fumé du cannabis [184, 185].

9.6 Cannabis et cancer

Les fumeurs de cannabis ont un risque accru de développer un cancer des voies respiratoires mais l'importance de ce risque est mal évaluée. Comme le cannabis est généralement fumé conjointement avec du tabac, il est difficile d'identifier les responsabilités individuelles de chaque produit. Plusieurs études ont toutefois montré des modifications précancéreuses des épithéliums bronchiques de fumeurs de cannabis [186]. L'exposition au cannabis pourrait également favoriser l'apparition d'un carcinome à cellules squameuses de la sphère ORL [187] ainsi que le développement de tumeurs vésicales. Utilisé dans des conditions bien particulières, le cannabis pourrait avoir des propriétés anticancéreuses [188].

9.7 Cannabis et suicide

Une étude réalisée sur des enfants jumeaux par Lynskey et coll. en 2004 [189] suggère une association entre un âge précoce de début de consommation du cannabis et un risque accru de commettre une tentative de suicide. Les individus présentant une dépendance au cannabis avaient un risque 2,5–2,9 fois

plus élevé d'avoir des idées suicidaires ou de commettre une tentative de suicide que leur jumeau non dépendant, qui pourtant dispose d'un patrimoine génétique identique et d'un même environnement psychosocial.

9.8 Cannabis, grossesse et nouveau-né

Le THC traverse le placenta. Il est excrété dans le lait maternel. Le fœtus et le nouveau-né sont donc exposés au cannabis lorsque la femme fume pendant sa grossesse ou lorsqu'elle allaite. Le cannabis est la drogue illégale la plus fréquemment consommée aux USA par les femmes enceintes. Selon Fried et coll. [190, 191], les jeunes enfants qui ont été exposés au cannabis avant la naissance ont moins de facilité à s'exprimer et vers l'âge de 4 ans, les différences d'aptitude verbale ainsi que celles des capacités de mémorisation sont devenues manifestes. Le risque de devenir un consommateur de cannabis à l'adolescence est également augmenté en cas d'exposition prénatale au THC [192].

9.9 Effets sur les performances et la conduite automobile

Les personnes présentant une dépendance au cannabis sont considérées comme inaptes à la conduite et sont vivement encouragées à stopper leur consommation pour récupérer leur permis de conduire. Ainsi, en Suisse, la présence répétée de THCCOOH dans les urines prélevées à intervalle hebdomadaire suggère une consommation répétée (en particulier si la concentration rapportée à celle de créatinine ne diminue pas). En Allemagne, un taux sérique de THCCOOH supérieur à 75 ng/mL suggère une consommation régulière de cannabis et *a fortiori* une dépendance [193].

10 Traitement pour les sujets dépendants

10.1 Tolérance, dépendance, interruption de la consommation et symptômes de sevrage

On considère comme dépendantes les personnes dont la vie est gouvernée par la préoccupation majeure de se procurer et de consommer du cannabis, alors même que ce comportement a des incidences négatives sur leur vie sociale et professionnelle ainsi que sur leur santé. Au cours de la dernière décennie, le nombre de consommateurs dépendants du cannabis a augmenté ainsi que le nombre d'individus requérant un traitement pour stopper leur consommation [194]. Toutefois, par rapport à l'ensemble des individus dépendants (cocaïne, alcool et autres), la proportion de ceux qui cherchent une aide thérapeutique pour un problème de dépendance au cannabis est relativement faible.

Le problème de la dépendance concerne une personne sur dix consommant du cannabis [195]. Les personnes dépendantes ont beaucoup de peine à interrompre leur consommation pendant une période de temps significative et elles sont incapables de gérer leur consommation (doses et fréquence des

Tableau I. Principaux symptômes de sevrage ressentis par des consommateurs réguliers de cannabis après cessation de la consommation.

Humeur	Comportement	Effets physiques
déprimé	besoin impérieux de consommer	-
irritable	agitation	-
colérique	sommeil perturbé	-
nerveux/anxieux	-	-

prises). La cessation de la consommation provoque chez la personne dépendante des symptômes de sevrage surtout psychologiques qui l'incitent à recommencer [196]. Les adolescents demandeurs de traitement présentent en général les symptômes de sevrage présentés dans le tableau I (seuls les symptômes les plus sévères et fréquents sont mentionnés) [197]. L'héritage génétique et surtout certains facteurs issus de l'environnement vont contribuer à la vulnérabilité individuelle du fumeur de cannabis. L'âge du début de consommation va influencer le risque de dépendance. Ainsi le risque de devenir dépendant augmente quand la consommation démarre tôt, dans la pré-adolescence. Environ 4 % des jeunes qui débutent une consommation de cannabis vont présenter dans l'année qui suit un syndrome de dépendance au cannabis [198]. Les offres de traitement sont multiples [194]. Des offres thérapeutiques spécifiques aux consommateurs de cannabis sont proposées [199].

La Suisse participe à l'étude pilote internationale INCANT (International Cannabis Need of Treatment) qui vise à analyser la faisabilité de l'introduction de l'approche familiale multidimensionnelle, une thérapie éprouvée aux USA pour la prise en charge des jeunes consommateurs de cannabis [200]. Le rimonabant (un antagoniste du THC) administré en plusieurs doses quotidiennes atténue les effets d'une prise aiguë de cannabis [201]. Il pourrait être utilisé comme antidote du cannabis. La mirtazapine a été préconisée pour le traitement des symptômes de sevrage apparaissant à l'arrêt de la drogue. Le rimonabant et le buspiron ont été proposés pour la pharmacothérapie de la dépendance au cannabis [202]. L'usage du rimonabant se justifierait à distance de l'arrêt de la consommation pour éviter sa reprise, car administré chez le consommateur il pourrait générer, comme dans toutes les espèces animales où il a été testé, d'intenses manifestations de sevrage [203].

11 Usage médical du cannabis

À ce jour, le dronabinol (THC de synthèse, Marinol®) et le nabilone (Cesamet®) sont les deux cannabinoïdes administrés par voie orale dont l'usage thérapeutique est approuvé, aux USA pour le premier et aux USA et en Grande-Bretagne pour le second [204]. Le Canada a donné une autorisation partielle et limitée dans le temps pour le Sativex®, un spray oromucosal [205] préparé à partir d'un extrait alcoolique du cannabis par la firme GW Pharmaceuticals. Les possibles applications thérapeutiques sont discutées en particulier au sein de l'Association internationale pour l'usage médical du can-

nabis (IACM) [206] présidée par Grotenhermen. L'article de revue de Ben Amar répertorie les différentes applications thérapeutiques possibles du cannabis [207]. En fait, chacun des récepteurs (CB1, CB2, TPRV1, PPAR-γ, GPR55...), les enzymes ou les transporteurs impliqués dans la biosynthèse des endocannabinoïdes ainsi que dans leur dégradation et élimination constitue autant de cibles attrayantes pour le développement de nouveaux médicaments de synthèse visant à reproduire certains effets du cannabis et/ou à interagir avec le système « endocannabinoïde » [208]. L'hypothèse d'une défaillance ou d'un mauvais fonctionnement du système endocannabinoïde a aussi été évoquée pour expliquer certaines pathologies comme la migraine, la fibromyalgie ou la syndrome du côlon irrité [209].

Les cannabinoïdes mineurs du cannabis, souvent dépourvus de propriété psychotrope, possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes [210]. Par exemple, la Δ⁹-tétrahydrocannabivarine (THCV) est un antagoniste de l'anandamide au niveau des récepteurs CB1 [35]. Il pourrait être considéré comme un rimonabant naturel. Pour rappel, le rimonabant est la dénomination commune internationale (D.C.I.) de l'Acomplia®, une substance de synthèse, non apparentée chimiquement aux cannabinoïdes, capable de bloquer les récepteurs CB1 ; ce médicament est prescrit dans les obésités hyperphagiques avec des facteurs de risques cardio-vasculaires, afin de réduire l'appétit et de faire perdre du poids. Les patients dépressifs doivent être exclus du traitement en raison d'un risque accru de suicide [211, 212].

Récemment, il a été proposé que le THCV est un agoniste partiel du récepteur CB2. Son activité antagoniste pour le CB1 et agoniste pour le CB2 pourrait être mise à profit pour traiter certaines maladies chroniques du foie [213]. Le cannabidiol, un phytocannabinoïde non psychotrope présent en concentrations relativement élevées dans le chanvre agricole, présente des propriétés pharmacologiques intéressantes qui en font un médicament potentiel. Il possède des effets anticonvulsivants, anxiolytiques, anti-inflammatoires, antinauséux, anticancéreux et il est actif contre l'arthrite rhumatoïde [40, 214]. Le mode d'action du cannabidiol reste à ce jour encore méconnu [40]. Il pourrait agir comme antagoniste des récepteurs CB1 et CB2 [40].

En général, l'usage thérapeutique du cannabis sous forme de sommités fleuries, se tourne vers des techniques d'inhalation moins toxiques, alternatives à l'usage du joint (par exemple les vaporisateurs et autres inhalateurs). La diminution de la température de vaporisation des cannabinoïdes réduit fortement la formation de produits de pyrolyse toxiques et cancérogènes. L'appareil classique utilisé pour vaporiser le cannabis est le Volcano™ [215]. Les préparations de marijuana sélectionnées pour un usage thérapeutique diffèrent également du cannabis utilisé sur un mode récréatif par une composition en cannabinoïdes particulières, souvent riche en dérivés non psychotropes (par exemple riche en cannabidiol) [216]. Wilkinson et coll. [217] se demandent même si le THC est vraiment nécessaire pour les effets médicaux recherchés. L'acide ajulémiq (AJA ou CT-3) est un nouveau cannabinoïde de synthèse inspiré du métabolite non psychoactif du THC (THCCOOH). Les études ont montré que l'AJA possède des propriétés anti-inflammatoires remarquables proches de

celles des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en étant dépourvu des effets indésirables propres à cette classe de médicaments [44]. Il a été préconisé dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde et les inflammations aiguës ou chroniques [218].

Les principales indications thérapeutiques du cannabis faisant l'objet d'évaluations cliniques ou déjà acceptées dans certains pays sont répertoriées ci-dessous [207, 219, 220] :

- contre les nausées et vomissements suscités par des chimiothérapie ou des radiothérapies anticancéreuses, chez des patients qui n'ont pas répondu favorablement aux traitements médicamenteux conventionnels (de la classe des sétrons) ;
- comme stimulateur de l'appétit pour lutter contre la fonte musculaire de patients cachectiques, victimes du SIDA ;
- contre les troubles spastiques et les douleurs chez certains patients atteints de sclérose en plaques ;
- contre le glaucome, pour abaisser la pression intra-oculaire chez des patients souffrant d'un glaucome à angle ouvert ;
- contre les douleurs neuropathiques ;
- en médecine compassionnelle.

Les doses de cannabinoïdes administrées dans ces indications thérapeutiques sont en général faibles, afin d'éviter l'apparition d'une tolérance trop importante (et une perte d'activité du médicament). D'autre part, des doses élevées produisent souvent l'effet contraire à l'effet recherché. Par exemple, des doses faibles de cannabis induisent un effet analgésique alors que l'inhalation de doses élevées induit au contraire une hyperalgie [221].

Un des désavantages les plus notables des cannabinoïdes concerne leur absence ou faible solubilité dans l'eau. Plusieurs tactiques ont été essayées pour éluder cette difficulté (par exemple leur encapsulation avec des cyclodextrines ou l'ajout de surfactants). Le récent développement de dérivés des cannabinoïdes présentant une forte solubilité dans l'eau devrait toutefois accroître leur facilité d'utilisation en thérapeutique [222].

12 Nouveaux rebondissements dans la saga du cannabis

La problématique du cannabis a connu récemment un développement inattendu. Fin 2008, on a mis en évidence dans des mélanges de plantes vendus sur Internet comme encens (« Spice », « Sence », « Gorilla ») et utilisés comme substitut du cannabis la présence de cannabinoïdes de synthèse [223]. Ces molécules, étudiées par le chimiste J.W. Huffman, sont des agonistes des récepteurs CB1 et parfois aussi CB2 [224, 225]. Elles possèdent une action pharmacologique proche de celle du THC *in vitro* [226] et *in vivo* [227]. Plusieurs substances auraient été mises en évidence dans ces sachets d'encens, entre autres, le JWH-018, le CP-47,497 et ses homologues, ainsi que le HU-210. Le laboratoire pharmaceutique THC Pharm GmbH à Francfort, spécialisé dans la production et la distribution du dronabinol (THC de synthèse), est le premier à avoir mis en évidence le JWH-018 dans le produit « Spice ». Plusieurs pays européens, dont la France, ont pris récemment des mesures

pour en interdire la vente et les faire inscrire sur la liste des stupéfiants. Des méthodes particulièrement sensibles doivent être mises en œuvre pour détecter les endocannabinoïdes [228] ou les cannabinoïdes de synthèse présentant des activités pharmacologiques souvent bien supérieures à celle du THC. Des cas de conduite automobile sous l'influence de ces nouveaux produits ont été mis en évidence très récemment par le groupe du prof. T. Kraemer à Homburg dans la Saar en Allemagne.

13 Conclusions

Les cannabinoïdes contenus dans la plante de cannabis ont un double usage, avec des effets parfois bénéfiques si l'on songe aux possibles applications thérapeutiques, mais souvent néfastes quand on considère leur usage comme drogue récréative ou d'abus. Les cannabinoïdes peuvent exercer des effets de sens opposés selon les circonstances, la fréquence de consommation et les doses employées. Selon ces conditions, ils peuvent être psychotoxiques plus que neurotoxiques mais parfois aussi neuroprotecteurs et anxiolytiques ; on les décrit encore carcinogènes ou anticancéreux, émétisants ou antiémétiques. Aux doses psychoactives, le THC réduit les performances psychomotrices et accroît le risque d'être impliqué dans un accident. Les individus jeunes, et/ou vulnérables ont un risque significativement plus élevé de développer une psychose à l'âge adulte ou de devenir dépendant au cannabis. Les personnes qui présentent une pathologie cardiovasculaire devraient également s'abstenir de consommer du cannabis en raison des propriétés vasoactives du THC. Il en va de même pour ceux qui sont victimes d'une pathologie psychiatrique ou qui présentent des troubles respiratoires. Les femmes enceintes et celles qui allaitent ne devraient pas consommer de cannabis. Les consommateurs occasionnels de cannabis adultes, même s'ils sont en bonne santé mentale et physique, devraient s'abstenir de consommer du cannabis lorsqu'ils exercent une activité potentiellement dangereuse comme la conduite automobile. La prise concomitante d'autres psychotropes comme l'alcool, les benzodiazépines ou la cocaïne devrait également être évitée.

Notre opinion est qu'il est primordial de protéger les individus les plus vulnérables de notre société en ayant recours à une politique restrictive ou contrôlée d'accès au produit (le cannabis sous toutes ses formes). Les sujets jeunes et ceux de tout âge qui présentent une pathologie cardiovasculaire, respiratoire ou psychiatrique constituent la population « vulnérable ». L'usage médical du cannabis devrait pouvoir être clairement identifié et séparé de l'usage récréatif ou addictif. La recherche scientifique sur le cannabis, les phyto- et les endo-cannabinoïdes devrait encore être davantage encouragée. De nouveaux médicaments qui ciblent spécifiquement le système « endocannabinoïde » devraient apparaître dans un futur proche.

Remerciements. La commission de la recherche de la Faculté de Biologie et Médecine de l'Université de Lausanne est remerciée pour son soutien.

Références

- Jiang HE *et al.* A new insight into *Cannabis sativa* (Cannabaceae) utilization from 2500-year-old Yanghai Tombs, Xinjiang, China. *J Ethnopharmacol.* 2006; 108(3): 414-422.
- Russo EB. History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet. *Chem Biodivers.* 2007; 4(8): 1614-1648.
- Small E. The forensic taxonomic debate on *Cannabis*: semantic hokum. *J Forensic Sci.* 1976; 21(2): 239-251.
- Mechoulam R. Marijuana chemistry. *Science.* 1970; 168(936): 1159-1166.
- Giroud C. Analysis of cannabinoids in hemp plants. *Chimia.* 2002; 56(3): 80-83.
- Toyota M, Shimamura T, Ishii H, Renner M, Braggins J, Asakawa Y. New bibenzyl cannabinoid from the New Zealand liverwort *Radula marginata*. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2002; 50(10): 1390-1392.
- Mechoulam R, Peters M, Murillo-Rodriguez E, Hanus LO. Cannabidiol—recent advances. *Chem Biodivers.* 2007; 4(8): 1678-1692.
- Verhoeckx KC *et al.* Unheated *Cannabis sativa* extracts and its major compound THC-acid have potential immunomodulating properties not mediated by CB(1) and CB(2) receptor coupled pathways. *Int Immunopharmacol.* 2006; 6(4): 656-665.
- Dussy FE, Hamberg C, Luginbuhl M, Schwerzmann T, Briellmann TA. Isolation of Delta9-THCA-A from hemp and analytical aspects concerning the determination of Delta9-THC in cannabis products. *Forensic Sci Int.* 2005; 149(1): 3-10.
- elSohly MA, Jones AB. Drug testing in the workplace: could a positive test for one of the mandated drugs be for reasons other than illicit use of the drug? *J Anal Toxicol.* 1995; 19(6): 450-458.
- Novak J, Zitterl-Eglseer K, Deans SG, Franz CM. Essential oils of different cultivars of *Cannabis sativa* L. and their antimicrobial activity. *Flav Frag J.* 2001; 16: 259-262.
- Stahl E, Kunde P. Die Leitsubstanzen der Haschisch-Suchhunde (Leading substances for hashish narcotic dogs). *Kriminalistik.* 1973; 9: 385-388.
- Oomah BD, Busson M, Godfrey DV, Drover JCG. Characteristics of hemp (*Cannabis sativa* L.) seed oil. *Food Chemistry.* 2002; 76: 33-43.
- Taura F, Sirikantaramas S, Shoyama Y, Shoyama Y, Morimoto S. Phytocannabinoids in *Cannabis sativa*: recent studies on biosynthetic enzymes. *Chem Biodivers.* 2007; 4(8): 1649-1663.
- Sirikantaramas S, Morimoto S, Shoyama Y, Ishikawa Y, Wada Y, Taura F. The gene controlling marijuana psychoactivity: molecular cloning and heterologous expression of Delta1-tetrahydrocannabinolic acid synthase from *Cannabis sativa* L. *J Biol Chem.* 2004; 279(38): 39767-39774.
- Sirikantaramas S, Taura F, Morimoto S, Shoyama Y. Recent advances in *Cannabis sativa* research: biosynthetic studies and its potential in biotechnology. *Curr Pharm Biotechnol.* 2007; 8(4): 237-243.
- Chaudry HR, Moss HB, Bashir A, Suliman T. Cannabis psychosis following bhang ingestion. *Br J Addict.* 1991; 86(9): 1075-1081.
- Gupta BD, Jani CB, Shah PH. Fatal 'Bhang' poisoning. *Med Sci Law.* 2001; 41(4): 349-352.
- Andre C, Jaber-Filho JA, Bento RM, Damasceno LM, Aquino-Neto FR. Delirium following ingestion of marijuana present in chocolate cookies. *CNS Spectr.* 2006; 11(4): 262-264.
- Brenneisen R, Egli A, Elsohly MA, Henn V, Spiess Y. The effect of orally and rectally administered delta 9-tetrahydrocannabinol on spasticity: a pilot study with 2 patients. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1996; 34(10): 446-452.
- Korf DJ, Benschop A, Wouters M. Differential responses to cannabis potency: a typology of users based on self-reported consumption behaviour. *Int J Drug Policy.* 2007; 18(3): 168-176.
- Document consulté sur le site <http://www.nida.nih.gov/> le 22 octobre 2008.
- Gorelick DA, Heishman SJ. Methods for clinical research involving cannabis administration. *Methods Mol Med.* 2006; 123: 235-253.
- Carter GT, Weydt P, Kyashna-Tocha M, Abrams DI. Medicinal cannabis: rational guidelines for dosing. *IDrugs.* 2004; 7(5): 464-470.
- Document consulté sur le site <http://www.rivm.nl/> le 21 octobre 2008.
- Hunault CC *et al.* Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) serum concentrations and pharmacological effects in males after smoking a combination of tobacco and cannabis containing up to 69 mg THC. *Psychopharmacology (Berl).* 2008; 201(2): 171-181.
- Mensinga TT *et al.* A double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study on the pharmacokinetics and effects of cannabis. *RIVM.* 2006; 267002002: 1-52.
- Document consulté sur le site http://www.unodc.org/india/drug_report.html le 21 octobre 2008.
- Document consulté sur le site http://www.sfa-isp.ch/DocUpload/d_consomm_cannabis.pdf le 21 octobre 2008.
- Muller S, Gmel G. Changes in the age of onset of cannabis use: results of the 2nd Swiss Health Survey 1997. *Soz Präventivmed.* 2002; 47(1): 14-23.
- Document consulté sur le site <http://www.bag.admin.ch/themen/drogen/> le 21 octobre 2008.
- Müller R *et al.* Cannabis, état des lieux en Suisse. 2004; ISPA/ISBN 2-88183-106-0: 1-80.
- Adamson SJ, Sellman JD. A prototype screening instrument for cannabis use disorder: the Cannabis Use Disorders Identification Test (CUDIT) in an alcohol-dependent clinical sample. *Drug Alcohol Rev.* 2003; 22(3): 309-315.
- Piomelli D, Astarita G, Rapaka R. A neuroscientist's guide to lipidomics. *Nat Rev Neurosci.* 2007; 8(10): 743-754.
- Pertwee RG. The diverse CB(1) and CB(2) receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Delta(9)-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Delta(9)-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol.* 2008; 153(2): 199-215.
- Mechoulam R, Hanus L. A historical overview of chemical research on cannabinoids. *Chem Phys Lipids.* 2000; 108(1,2): 1-13.
- Di Marzo V. A brief history of cannabinoid and endocannabinoid pharmacology as inspired by the work of British scientists. *Trends Pharmacol Sci.* 2006; 27(3): 134-140.
- Russo EB, McPartland JM. Cannabis is more than simply delta(9)-tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacology (Berl).* 2003; 165(4): 431-432; author reply 433-434.
- Murray RM, Morrison PD, Henquet C, Di Forti M. Cannabis, the mind and society: the hash realities. *Nat Rev Neurosci.* 2007; 8(11): 885-895.

40. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol.* 2008; 153(2): 199-215.
41. Berdyshev EV. Cannabinoid receptors and the regulation of immune response. *Chem Phys Lipids.* 2000; 108(1-2): 169-190.
42. Onaivi ES. Neuropsychobiological evidence for the functional presence and expression of cannabinoid CB2 receptors in the brain. *Neuropsychobiology.* 2006; 54(4): 231-246.
43. Burstein S. PPAR-gamma: a nuclear receptor with affinity for cannabinoids. *Life Sci.* 2005; 77(14): 1674-1684.
44. Burstein SH, Karst M, Schneider U, Zurier RB. Ajulemic acid: A novel cannabinoid produces analgesia without a "high". *Life Sci.* 2004; 75(12): 1513-1522.
45. Starowicz K, Nigam S, Di Marzo V. Biochemistry and pharmacology of endovanilloids. *Pharmacol Ther.* 2007; 114(1): 13-33.
46. Brown AJ. Novel cannabinoid receptors. *Br J Pharmacol.* 2007; 152(5): 567-575.
47. Hanus LO. Discovery and isolation of anandamide and other endocannabinoids. *Chem Biodivers.* 2007; 4(8): 1828-1841.
48. Di Marzo V, Petrosino S. Endocannabinoids and the regulation of their levels in health and disease. *Curr Opin Lipidol.* 2007; 18(2): 129-140.
49. Hashimoto Y, Ohno T, Kano M. Endocannabinoids and synaptic function in the CNS. *Neuroscientist.* 2007; 13(2): 127-137.
50. Wilson RI, Nicoll RA. Endocannabinoid signaling in the brain. *Science.* 2002; 296(5568): 678-682.
51. Huestis MA, Henningfield JE, Cone EJ. Blood cannabinoids. I. Absorption of THC and formation of 11-OH-THC and THCCOOH during and after smoking marijuana. *J Anal Toxicol.* 1992; 16(5): 276-282.
52. Huestis MA, Sampson AH, Holicky BJ, Henningfield JE, Cone EJ. Characterization of the absorption phase of marijuana smoking. *Clin Pharmacol Ther.* 1992; 52(1): 31-41.
53. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet.* 2003; 42(4): 327-360.
54. Ménétrey A *et al.* Profils cinétiques du delta-9-tetrahydrocannabinol, du 11-hydroxy-delta-9-tetrahydrocannabinol et de l'acide 11-nor-delta-9-tetrahydrocannabinol-9-carboxylique chez le sujet volontaire sain après administration orale de décoctions de cannabis ou de dronabinol. *Ann Toxicol Anal.* 2004; 16(4): 231-243.
55. Huestis MA. Pharmacokinetics and metabolism of the plant cannabinoids, delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol. *Handb Exp Pharmacol.* 2005; (168): 657-690.
56. Harvey DJ, Paton WDM. Metabolism of the cannabinoids. *Rev Biochem Toxicol.* 1984; 6: 221-264.
57. Lemberger L, Crabtree RE, Rowe HM. 11-hydroxy-9-tetrahydrocannabinol: pharmacology, disposition, and metabolism of a major metabolite of marijuana in man. *Science.* 1972; 177(43): 62-64.
58. Kemp PM *et al.* Cannabinoids in humans. II. The influence of three methods of hydrolysis on the concentration of THC and two metabolites in urine. *J Anal Toxicol.* 1995; 19(5): 292-298.
59. Bland TM, Haining RL, Tracy TS, Callery PS. CYP2C-catalyzed delta9-tetrahydrocannabinol metabolism: kinetics, pharmacogenetics and interaction with phenytoin. *Biochem Pharmacol.* 2005; 70(7): 1096-1103.
60. Giroud C *et al.* Impact of oral Cannabis on driving skills and genetic vulnerability to psychotic symptoms. Proceedings of the XV GTFCh Symposium, Aktuelle Beiträge zur Forensischen und klinischen Toxikologie, Mosbach, 2007. In: Pragst F, Aderjan R. 2008: 193-203.
61. Spahn-Langguth H, Benet LZ. Acyl glucuronides revisited: is the glucuronidation process a toxification as well as a detoxification mechanism? *Drug Metab Rev.* 1992; 24(1): 5-47.
62. Bradow G, Kan LS, Fenselau C. Studies of intramolecular rearrangements of acyl-linked glucuronides using salicylic acid, flufenamic acid, and (S)- and (R)-benoxaprofen and confirmation of isomerization in acyl-linked delta 9-11-carboxytetrahydrocannabinol glucuronide. *Chem Res Toxicol.* 1989; 2(5): 316-324.
63. de Wildt SN, Kearns GL, Leeder JS, van den Anker JN. Glucuronidation in humans. Pharmacogenetic and developmental aspects. *Clin Pharmacokinet.* 1999; 36(6): 439-452.
64. Thomas A, Widmer C, Hopfgartner G, Staub C. Fast gas chromatography and negative-ion chemical ionization tandem mass spectrometry for forensic analysis of cannabinoids in whole blood. *J Pharm Biomed Anal.* 2007; 45(3): 495-503.
65. Jamey C, Szwarc E, Tracqui A, Ludes B. Determination of cannabinoids in whole blood by UPLC-MS-MS. *J Anal Toxicol.* 2008; 32(5): 349-354.
66. Menetrey A *et al.* Assessment of Driving Capability Through the Use of Clinical and Psychomotor Tests in Relation to Blood Cannabinoids Levels Following Oral Administration of 20 mg Dronabinol or of a Cannabis Decoction Made with 20 or 60 mg Delta9-THC. *J Anal Toxicol.* 2005; 29(5): 327-338.
67. Giroud C, Menetrey A, Augsburger M, Buclin T, Sanchez-Mazas P, Mangin P. Delta(9)-THC, 11-OH-Delta(9)-THC and Delta(9)-THCCOOH plasma or serum to whole blood concentrations distribution ratios in blood samples taken from living and dead people. *Forensic Sci Int.* 2001; 123(2-3): 159-164.
68. Garrett ER, Hunt CA. Physicochemical properties, solubility, and protein binding of delta9-tetrahydrocannabinol. *J Pharm Sci.* 1974; 63(7): 1056-1064.
69. Manno JE *et al.* Temporal indication of marijuana use can be estimated from plasma and urine concentrations of delta9-tetrahydrocannabinol, 11-hydroxy-delta9-tetrahydrocannabinol, and 11-nor-delta9-tetrahydrocannabinol-9-carboxylic acid. *J Anal Toxicol.* 2001; 25(7): 538-549.
70. Kauert GF, Ramaekers JG, Schneider E, Moeller MR, Toennes SW. Pharmacokinetic properties of delta9-tetrahydrocannabinol in serum and oral fluid. *J Anal Toxicol.* 2007; 31(5): 288-293.
71. Glaz-Sandberg A, Dietz L, Nguyen H, Oberwittler H, Aderjan R, Mikus G. Pharmacokinetics of 11-nor-9-Carboxy-Delta(9)-Tetrahydrocannabinol (CTHC) After Intravenous Administration of CTHC in Healthy Human Subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2007; 82(1): 63-69.
72. Huestis MA, Barnes A, Smith ML. Estimating the Time of Last Cannabis Use from Plasma {Delta}9-Tetrahydrocannabinol and 11-nor-9-Carboxy-{Delta}9-Tetrahydrocannabinol Concentrations. *Clin Chem.* 2005; 51(12): 2289-2295.
73. Martin CS, Kaczynski NA, Maisto SA, Tarter RE. Polydrug use in adolescent drinkers with and without DSM-IV alcohol abuse and dependence. *Alcohol Clin Exp Res.* 1996; 20(6): 1099-1108.
74. Agosti V, Nunes E, Levin F. Rates of psychiatric comorbidity among U.S. residents with lifetime cannabis dependence. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2002; 28(4): 643-652.

75. Oscar-Berman M, Marinkovic K. Alcoholism and the brain: an overview. *Alcohol Res Health*. 2003; 27(2): 125-133.
76. Ameri A. The effects of cannabinoids on the brain. *Prog Neurobiol*. 1999; 58(4): 315-348.
77. Schneider M. Puberty as a highly vulnerable developmental period for the consequences of cannabis exposure. *Addict Biol*. 2008; 13(2): 253-263.
78. Crews FT, Mdzinarishvili A, Kim D, He J, Nixon K. Neurogenesis in adolescent brain is potently inhibited by ethanol. *Neuroscience*. 2006; 137(2): 437-445.
79. Medina KL, Hanson KL, Schweinsburg AD, Cohen-Zion M, Nagel BJ, Tapert SF. Neuropsychological functioning in adolescent marijuana users: subtle deficits detectable after a month of abstinence. *J Int Neuropsychol Soc*. 2007; 13(5): 807-820.
80. Robbe D, Montgomery SM, Thome A, Rueda-Orozco PE, McNaughton BL, Buzsaki G. Cannabinoids reveal importance of spike timing coordination in hippocampal function. *Nat Neurosci*. 2006; 9(12): 1526-1533.
81. Robinson TE, Berridge KC. Review. The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2008; 363(1507): 3137-3146.
82. Berridge KC. Pleasures of the brain. *Brain Cogn*. 2003; 52(1): 106-128.
83. Basavarajappa BS. The endocannabinoid signaling system: a potential target for next-generation therapeutics for alcoholism. *Mini Rev Med Chem*. 2007; 7(8): 769-779.
84. Solinas M, Yasar S, Goldberg SR. Endocannabinoid system involvement in brain reward processes related to drug abuse. *Pharmacol Res*. 2007; 56(5): 393-405.
85. Maldonado R, Valverde O, Berrendero F. Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction. *Trends Neurosci*. 2006; 29(4): 225-232.
86. Fattore L, Fadda P, Spano MS, Pistis M, Fratta W. Neurobiological mechanisms of cannabinoid addiction. *Mol Cell Endocrinol*. 2008; 286(1-2): S97-S107.
87. Valjent E, Mitchell JM, Besson MJ, Caboche J, Maldonado R. Behavioural and biochemical evidence for interactions between Delta 9-tetrahydrocannabinol and nicotine. *Br J Pharmacol*. 2002; 135(2): 564-578.
88. Foltin RW, Fischman MW, Levin FR. Cardiovascular effects of cocaine in humans: laboratory studies. *Drug Alcohol Depend*. 1995; 37(3): 193-210.
89. Giroud C *et al*. A fatal overdose of cocaine associated with coingestion of marijuana, buprenorphine, and fluoxetine. Body fluid and tissue distribution of cocaine and its metabolites determined by hydrophilic interaction chromatography-mass spectrometry (HILIC-MS). *J Anal Toxicol*. 2004; 28(6): 464-474.
90. Robledo P, Berrendero F, Ozaita A, Maldonado R. Advances in the field of cannabinoid-opioid cross-talk. *Addict Biol*. 2008; 13(2): 213-224.
91. Sirikantaramas S, Taura F, Tanaka Y, Ishikawa Y, Morimoto S, Shoyama Y. Tetrahydrocannabinolic acid synthase, the enzyme controlling marijuana psychoactivity, is secreted into the storage cavity of the glandular trichomes. *Plant Cell Physiol*. 2005; 46(9): 1578-1582.
92. Morimoto S *et al*. Identification and characterization of cannabinoids that induce cell death through mitochondrial permeability transition in Cannabis leaf cells. *J Biol Chem*. 2007; 282(28): 20739-20751.
93. Thompson GR, Fleischman RW, Rosenkrantz H, Braude MC. Oral and intravenous toxicity of delta9-tetrahydrocannabinol in rhesus monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1974; 27(3): 648-665.
94. Thompson GR, Rosenkrantz H, Schaeppi UH, Braude MC. Comparison of acute oral toxicity of cannabinoids in rats, dogs and monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1973; 25(3): 363-372.
95. Bowman M, Pihl RO. Cannabis: psychological effects of chronic heavy use. A controlled study of intellectual functioning in chronic users of high potency cannabis. *Psychopharmacologia*. 1973; 29(2): 159-170.
96. Boros CA, Parsons DW, Zoanetti GD, Ketteridge D, Kennedy D. Cannabis cookies: a cause of coma. *J Paediatr Child Health*. 1996; 32(2): 194-195.
97. Exley C, Begum A, Woolley MP, Bloor RN. Aluminum in tobacco and cannabis and smoking-related disease. *Am J Med*. 2006; 119(3): 276 279-211.
98. Hazekamp A, Sijrier P, Verpoorte R, Bender J, Van Bakel N. Cannabis uit de apotheek is beter: Vergelijking van prijs, dronabinolgehalte en microbiologische kwaliteit. *Pharmaceutisch Weekblad*. 2005; 140(12): 402-405.
99. Rosenstreich DL, Moday HJ, Hudes G. Asthma and the environment. *J Asthma*. 2003; 40: S23-S29.
100. Mathew RJ, Wilson WH, Turkington TG, Coleman RE. Cerebellar activity and disturbed time sense after THC. *Brain Res*. 1998; 797(2): 183-189.
101. Khalsa JH, Genser S, Francis H, Martin B. Clinical consequences of marijuana. *J Clin Pharmacol*. 2002; 42(11): S7-S10.
102. Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *Br J Psychiatry*. 2001; 178: 101-106.
103. Pope HG, Jr., Gruber AJ, Yurgelun-Todd D. The residual neuropsychological effects of cannabis: the current status of research. *Drug Alcohol Depend*. 1995; 38(1): 25-34.
104. Heishman SJ, Huestis MA, Henningfield JE, Cone EJ. Acute and residual effects of marijuana: profiles of plasma THC levels, physiological, subjective, and performance measures. *Pharmacol Biochem Behav*. 1990; 37(3): 561-565.
105. Schwartz RH, Gruenewald PJ, Klitzner M, Fedio P. Short-term memory impairment in cannabis-dependent adolescents. *Am J Dis Child*. 1989; 143(10): 1214-1219.
106. D'Souza DC *et al*. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology*. 2004; 29(8): 1558-1572.
107. Dewey WL. Cannabinoid pharmacology. *Pharmacol Rev*. 1986; 38(2): 151-178.
108. Ashton CH. Adverse effects of cannabis and cannabinoids. *Br J Anaesth*. 1999; 83(4): 637-649.
109. Favrat B *et al*. Two cases of "cannabis acute psychosis" following the administration of oral cannabis. *BMC Psychiatry*. 2005; 5(1): 17.
110. Heishman SJ, Stitzer ML, Yingling JE. Effects of tetrahydrocannabinol content on marijuana smoking behavior, subjective reports, and performance. *Pharmacol Biochem Behav*. 1989; 34(1): 173-179.
111. Fride E. Endocannabinoids in the central nervous system—an overview. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2002; 66(2-3): 221-233.
112. Ashton JC, Smith PF, Darlington CL. The effect of delta 9-tetrahydrocannabinol on the extinction of an adverse associative memory. *Pharmacology*. 2008; 81(1): 18-20.
113. Soltesz I, Staley K. High times for memory: cannabis disrupts temporal coordination among hippocampal neurons. *Nat Neurosci*. 2006; 9(12): 1461-1463.

114. Lutz B. The endocannabinoid system and extinction learning. *Mol Neurobiol.* 2007; 36(1): 92-101.
115. Aryana A, Williams MA. Marijuana as a trigger of cardiovascular events: speculation or scientific certainty? *Int J Cardiol.* 2007; 118(2): 141-144.
116. Mathew RJ, Wilson WH, Davis R. Postural syncope after marijuana: a transcranial Doppler study of the hemodynamics. *Pharmacol Biochem Behav.* 2003; 75(2): 309-318.
117. Batkai S *et al.* Endocannabinoids acting at cannabinoid-1 receptors regulate cardiovascular function in hypertension. *Circulation.* 2004; 110(14): 1996-2002.
118. Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation.* 2001; 103(23): 2805-2809.
119. Lindsay AC, Foale RA, Warren O, Henry JA. Cannabis as a precipitant of cardiovascular emergencies. *Int J Cardiol.* 2005; 104(2): 230-232.
120. Rezkalla SH, Sharma P, Kloner RA. Coronary no-flow and ventricular tachycardia associated with habitual marijuana use. *Ann Emerg Med.* 2003; 42(3): 365-369.
121. Bachs L, Morland H. Acute cardiovascular fatalities following cannabis use. *Forensic Sci Int.* 2001; 124(2-3): 200-203.
122. Document consulté sur le site <http://www.systemstech.com/content/view/29/39/> le 21 octobre 2008.
123. Ramaekers JG, Kauert G, van Ruitenbeek P, Theunissen EL, Schneider E, Moeller MR. High-Potency Marijuana Impairs Executive Function and Inhibitory Motor Control. *Neuropsychopharmacology.* 2006.
124. Cadet JL, Bolla K, Herning RI. Neurological assessments of marijuana users. *Methods Mol Med.* 2006; 123: 255-268.
125. Saugy M *et al.* Cannabis and sport. *Br J Sports Med.* 2006; 40(1): S13-S15.
126. Block RI, Farinpour R, Braverman K. Acute effects of marijuana on cognition: relationships to chronic effects and smoking techniques. *Pharmacol Biochem Behav.* 1992; 43(3): 907-917.
127. Brook JS, Adams RE, Balka EB, Johnson E. Early adolescent marijuana use: risks for the transition to young adulthood. *Psychol Med.* 2002; 32(1): 79-91.
128. Lynskey M, Hall W. The effects of adolescent cannabis use on educational attainment: a review. *Addiction.* 2000; 95(11): 1621-1630.
129. Tolmunen T *et al.* Dissociation in a general population of Finnish adolescents. *J Nerv Ment Dis.* 2007; 195(7): 614-617.
130. Berghuis P *et al.* Hardwiring the brain: endocannabinoids shape neuronal connectivity. *Science.* 2007; 316(5828): 1212-1216.
131. Harkany T, Guzman M, Galve-Roperh I, Berghuis P, Devi LA, Mackie K. The emerging functions of endocannabinoid signaling during CNS development. *Trends Pharmacol Sci.* 2007; 28(2): 83-92.
132. Ferraro DP. Acute effects of marijuana on human memory and cognition. *NIDA Res Monogr.* 1980; 31: 98-119.
133. Ranganathan M, D'Souza DC. The acute effects of cannabinoids on memory in humans: a review. *Psychopharmacology (Berl).* 2006; 188(4): 425-444.
134. Wolfing K, Flor H, Grusser SM. Psychophysiological responses to drug-associated stimuli in chronic heavy cannabis use. *Eur J Neurosci.* 2008; 27(4): 976-983.
135. Fergusson DM, Poulton R, Smith PF, Boden JM. Cannabis and psychosis. *BMJ.* 2006; 332(7534): 172-175.
136. Wallace C, Mullen PE, Burgess P. Criminal offending in schizophrenia over a 25-year period marked by deinstitutionalization and increasing prevalence of comorbid substance use disorders. *Am J Psychiatry.* 2004; 161(4): 716-727.
137. Howard RC, Menkes DB. Brief report: changes in brain function during acute cannabis intoxication: preliminary findings suggest a mechanism for cannabis-induced violence. *Crim Behav Ment Health.* 2007; 17(2): 113-117.
138. Haggard-Grann U, Hallqvist J, Langstrom N, Moller J. The role of alcohol and drugs in triggering criminal violence: a case-crossover study*. *Addiction.* 2006; 101(1): 100-108.
139. Michon JA. Explanatory pitfalls and rule-based driver models. *Accid Anal Prev.* 1989; 21(4): 341-353.
140. Menetrey A, Augsburger M, Giroud C, Mangin P. Cannabis and automobile driving. *Schweiz Rundsch Med Prax.* 2001; 90(34): 1398-1407.
141. Augsburger M *et al.* Concentration of drugs in blood of suspected impaired drivers. *Forensic Sci Int.* 2005; 153(1): 11-15.
142. Giroud C *et al.* Effects of oral cannabis and dronabinol on driving capacity. *Ann Pharm Fr.* 2006; 64(3): 161-172.
143. Drummer OH *et al.* The involvement of drugs in drivers of motor vehicles killed in Australian road traffic crashes. *Accid Anal Prev.* 2004; 36(2): 239-248.
144. Smiley AM. Marijuana: On road and driving simulator studies. *Alcohol, Drugs and Driving: Abstracts and Reviews.* 1986; 2: 121-134.
145. Skopp G, Richter B, Potsch L. Serum cannabinoid levels 24 to 48 hours after cannabis smoking. *Arch Kriminol.* 2003; 212(3-4): 83-95.
146. Grotenhermen F *et al.* Developing limits for driving under cannabis. *Addiction.* 2007; 102(12): 1910-1917.
147. Jones AW, Holmgren A, Kugelberg FC. Driving under the influence of cannabis: a 10-year study of age and gender differences in the concentrations of tetrahydrocannabinol in blood. *Addiction.* 2008; 103(3): 452-461.
148. Azorlosa JL, Heishman SJ, Stitzer ML, Mahaffey JM. Marijuana smoking: effect of varying delta 9-tetrahydrocannabinol content and number of puffs. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992; 261(1): 114-122.
149. Ramaekers JG, Moeller MR, van Ruitenbeek P, Theunissen EL, Schneider E, Kauert G. Cognition and motor control as a function of Delta(9)-THC concentration in serum and oral fluid: Limits of impairment. *Drug Alcohol Depend.* 2006; 85(2): 114-122.
150. Mathew RJ, Wilson WH, Humphreys D, Lowe JV, Weithe KE. Depersonalization after marijuana smoking. *Biol Psychiatry.* 1993; 33(6): 431-441.
151. Rafaelsen L, Christrup H, Bech P, Rafaelsen OJ. Effects of cannabis and alcohol on psychological tests. *Nature.* 1973; 242(5393): 117-118.
152. Verstraete AG. Detection times of drugs of abuse in blood, urine, and oral fluid. *Ther Drug Monit.* 2004; 26(2): 200-205.
153. Pehrsson A, Gunnar T, Engblom C, Seppa H, Jama A, Lillsunde P. Roadside oral fluid testing: Comparison of the results of Drugwipe 5 and Drugwipe Benzodiazepines on-site tests with laboratory confirmation results of oral fluid and whole blood. *Forensic Sci Int.* 2008; 175(2-3): 140-148.
154. Drummer OH, Gerostamoulos D, Chu M, Swann P, Boorman M, Cairns I. Drugs in oral fluid in randomly selected drivers. *Forensic Sci Int.* 2007; 170(2-3): 105-110.
155. Skopp G, Strohecker-Kuehner P, Mann K, Hermann D. Deposition of cannabinoids in hair after long-term use of cannabis. *Forensic Sci Int.* 2007; 170(1): 46-50.
156. Huestis MA *et al.* Excretion of Delta(9)-tetrahydrocannabinol in sweat. *Forensic Sci Int.* 2007.

157. Bar-Oz B, Klein J, Karaskov T, Koren G. Comparison of meconium and neonatal hair analysis for detection of gestational exposure to drugs of abuse. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003; 88(2): F98-F100.
158. Hayden JW. Passive inhalation of marijuana smoke: a critical review. *J Subst Abuse.* 1991; 3(1): 85-90.
159. Leson G, Pless P, Grotenhermen F, Kalant H, ElSohly MA. Evaluating the impact of hemp food consumption on workplace drug tests. *J Anal Toxicol.* 2001; 25(8): 691-698.
160. Niedbala RS, Kardos KW, Fritch DF, Kunsman KP, Blum KA, Newland GA et al. Passive cannabis smoke exposure and oral fluid testing. II. Two studies of extreme cannabis smoke exposure in a motor vehicle. *J Anal Toxicol.* 2005; 29(7): 607-615.
161. Thorspecken J, Skopp G, Potsch L. In vitro contamination of hair by marijuana smoke. *Clin Chem.* 2004; 50(3): 596-602.
162. Raphael B, Wooding S, Stevens G, Connor J. Comorbidity: cannabis and complexity. *J Psychiatr Pract.* 2005; 11(3): 161-176.
163. Dannon PN, Lowengrub K, Amiaz R, Grunhaus L, Kotler M. Comorbid cannabis use and panic disorder: short term and long term follow-up study. *Hum Psychopharmacol.* 2004; 19(2): 97-101.
164. Kintz P. Bioanalytical procedures for detection of chemical agents in hair in the case of drug-facilitated crimes. *Anal Bioanal Chem.* 2007; 388(7): 1467-1474.
165. Martin BR. Role of lipids and lipid signaling in the development of cannabinoid tolerance. *Life Sci.* 2005; 77(14): 1543-1558.
166. Gonzalez S, Cebeira M, Fernandez-Ruiz J. Cannabinoid tolerance and dependence: a review of studies in laboratory animals. *Pharmacol Biochem Behav.* 2005; 81(2): 300-318.
167. Sim-Selley LJ, Martin BR. Effect of chronic administration of R-(+)-[2,3-Dihydro-5-methyl-3-[(morpholinyl)methyl]pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazinyl)-(1-naphthalenyl)methanone mesylate (WIN55,212-2) or delta(9)-tetrahydrocannabinol on cannabinoid receptor adaptation in mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002; 303(1): 36-44.
168. Jones RT, Benowitz N, Bachman J. Clinical studies of cannabis tolerance and dependence. *Ann N Y Acad Sci.* 1976; 282: 221-239.
169. Hart CL, Ward AS, Haney M, Comer SD, Foltin RW, Fischman MW. Comparison of smoked marijuana and oral Delta(9)-tetrahydrocannabinol in humans. *Psychopharmacology (Berl).* 2002; 164(4): 407-415.
170. Chang L, Chronicle EP. Functional imaging studies in cannabis users. *Neuroscientist.* 2007; 13(5): 422-432.
171. DeLisi LE. The effect of cannabis on the brain: can it cause brain anomalies that lead to increased risk for schizophrenia? *Curr Opin Psychiatry.* 2008; 21(2): 140-150.
172. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ.* 2002; 325(7374): 1199.
173. Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet.* 1987; 2(8574): 1483-1486.
174. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet.* 2007; 370(9584): 319-328.
175. Hall W, Degenhardt L, Teesson M. Cannabis use and psychotic disorders: an update. *Drug Alcohol Rev.* 2004; 23(4): 433-443.
176. Henquet C, Di Forti M, Morrison P, Kuepper R, Murray RM. Gene-Environment Interplay Between Cannabis and Psychosis. *Schizophr Bull.* 2008.
177. Henquet C, Murray R, Linszen D, van Os J. The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophr Bull.* 2005; 31(3): 608-612.
178. Bovasso GB. Cannabis abuse as a risk factor for depressive symptoms. *Am J Psychiatry.* 2001; 158(12): 2033-2037.
179. Lane SD, Cherek DR, Pietras CJ, Steinberg JL. Performance of heavy marijuana-smoking adolescents on a laboratory measure of motivation. *Addict Behav.* 2005; 30(4): 815-828.
180. Lane SD, Cherek DR, Tcheremissine OV, Steinberg JL, Sharon JL. Response perseveration and adaptation in heavy marijuana-smoking adolescents. *Addict Behav.* 2007; 32(5): 977-990.
181. Fergusson DM, Boden JM, Horwood LJ. Cannabis use and other illicit drug use: testing the cannabis gateway hypothesis. *Addiction.* 2006; 101(4): 556-569.
182. Van Hoozen BE, Cross CE. Marijuana. Respiratory tract effects. *Clin Rev Allergy Immunol.* 1997; 15(3): 243-269.
183. Nowlan R, Cohen S. Tolerance to marijuana: heart rate and subjective "high" *Clin Pharmacol Ther.* 1977; 22(5): 550-556.
184. Mateo I, Pinedo A, Gomez-Beldarrain M, Basterretxea JM, Garcia-Monco JC. Recurrent stroke associated with cannabis use. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005; 76(3): 435-437.
185. White D, Martin D, Geller T, Pittman T. Stroke associated with marijuana abuse. *Pediatr Neurosurg.* 2000; 32(2): 92-94.
186. Tashkin DP. Smoked marijuana as a cause of lung injury. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2005; 63(2): 93-100.
187. Zhang ZF, Morgenstern H, Spitz MR, Tashkin DP, Yu GP, Marshall JR et al. Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999; 8(12): 1071-1078.
188. Bifulco M, Laezza C, Pisanti S, Gazzo P. Cannabinoids and cancer: pros and cons of an antitumour strategy. *Br J Pharmacol.* 2006; 148(2): 123-135.
189. Lynskey MT *et al.* Major depressive disorder, suicidal ideation, and suicide attempt in twins discordant for cannabis dependence and early-onset cannabis use. *Arch Gen Psychiatry.* 2004; 61(10): 1026-1032.
190. 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(6): 383-391.
191. 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): 1-11.
192. Porath AJ, Fried PA. Effects of prenatal cigarette and marijuana exposure on drug use among offspring. *Neurotoxicol Teratol.* 2005; 27(2): 267-277.
193. Daldrop T, Käferstein H, Köhler H, Maier R-D, Musshoff F. Deciding between one off/occasional and regular cannabis consumption. *BlutAlkohol.* 2000; 37: 39-47.
194. Hart CL. Increasing treatment options for cannabis dependence: a review of potential pharmacotherapies. *Drug Alcohol Depend.* 2005; 80(2): 147-159.
195. Anthony JC, Warner LA, Kessler RC. Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants: basic findings from the national comorbidity survey. *Exp Clin Psychopharmacol.* 1994; 2: 244-268.

196. Budney AJ, Hughes JR. The cannabis withdrawal syndrome. *Curr Opin Psychiatry*. 2006; 19(3): 233-238.
197. Vandrey R, Budney AJ, Kamon JL, Stanger C. Cannabis withdrawal in adolescent treatment seekers. *Drug Alcohol Depend*. 2005; 78(2): 205-210.
198. Chen CY, O'Brien MS, Anthony JC. Who becomes cannabis dependent soon after onset of use? Epidemiological evidence from the United States: 2000-2001. *Drug Alcohol Depend*. 2005; 79(1): 11-22.
199. McRae AL, Budney AJ, Brady KT. Treatment of marijuana dependence: a review of the literature. *J Subst Abuse Treat*. 2003; 24(4): 369-376.
200. Gantner A. Multidimensional family therapy for adolescent clients with cannabis use disorders—Results and experience from the INCANT pilot study. *Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr*. 2006; 55(7): 520-532.
201. Huestis MA *et al*. Single and multiple doses of rimonabant antagonize acute effects of smoked cannabis in male cannabis users. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007; 194(4): 505-515.
202. Benyamina A, Lecacheux M, Blecha L, Reynaud M, Lukasiewicz M. Pharmacotherapy and psychotherapy in cannabis withdrawal and dependence. *Expert Rev Neurother*. 2008; 8(3): 479-491.
203. Wilson DM, Varvel SA, Harloe JP, Martin BR, Lichtman AH. SR 141716 (Rimonabant) precipitates withdrawal in marijuana-dependent mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 2006; 85(1): 105-113.
204. McCarberg BH, Barkin RL. The future of cannabinoids as analgesic agents: a pharmacologic, pharmacokinetic, and pharmacodynamic overview. *Am J Ther*. 2007; 14(5): 475-483.
205. Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B, Toomey PJ, Morlion BJ, Haines D. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: A randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain*. 2007.
206. Document consulté sur le site <http://www.cannabis-med.org/> le 21 octobre 2008.
207. Ben Amar M. Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. *J Ethnopharmacol*. 2006; 105(1-2): 1-25.
208. Hanus LO. Pharmacological and therapeutic secrets of plant and brain (Endo)cannabinoids. *Med Res Rev*. 2008.
209. Russo EB. Clinical endocannabinoid deficiency (CECD): can this concept explain therapeutic benefits of cannabis in migraine, fibromyalgia, irritable bowel syndrome and other treatment-resistant conditions? *Neuro Endocrinol Lett*. 2008; 29(2): 192-200.
210. Mechoulam R. Plant cannabinoids: a neglected pharmacological treasure trove. *Br J Pharmacol*. 2005; 146(7): 913-915.
211. Despres JP, Van Gaal L, Pi-Sunyer X, Scheen A. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant. *Lancet*. 2008; 371(9612): 555; author reply 556-557.
212. Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, Bliddal H, Astrup A. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2007; 370(9600): 1706-1713.
213. Mallat A, Teixeira-Clerc F, Deveaux V, Lotersztajn S. Cannabinoid receptors as new targets of antifibrosing strategies during chronic liver diseases. *Expert Opin Ther Targets*. 2007; 11(3): 403-409.
214. Mechoulam R, Parker LA, Gallily R. Cannabidiol: an overview of some pharmacological aspects. *J Clin Pharmacol*. 2002; 42(11): S11-S19.
215. Hazekamp A, Ruhaak R, Zuurman L, van Gerven J, Verpoorte R. Evaluation of a vaporizing device (Volcano) for the pulmonary administration of tetrahydrocannabinol. *J Pharm Sci*. 2006; 95(6): 1308-1317.
216. Barnes MP. Sativex: clinical efficacy and tolerability in the treatment of symptoms of multiple sclerosis and neuropathic pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2006; 7(5): 607-615.
217. Wilkinson JD *et al*. Medicinal cannabis: is delta9-tetrahydrocannabinol necessary for all its effects? *J Pharm Pharmacol*. 2003; 55(12): 1687-1694.
218. Stebulis JA, Johnson DR, Rossetti RG, Burstein SH, Zurier RB. Ajulemic acid, a synthetic cannabinoid acid, induces an anti-inflammatory profile of eicosanoids in human synovial cells. *Life Sci*. 2008.
219. Wilkins MR. Cannabis and cannabis-based medicines: potential benefits and risks to health. *Clin Med*. 2006; 6(1): 16-18.
220. Baker D, Pryce G, Giovannoni G, Thompson AJ. The therapeutic potential of cannabis. *Lancet Neurol*. 2003; 2(5): 291-298.
221. Wallace M *et al*. Dose-dependent effects of smoked cannabis on capsaicin-induced pain and hyperalgesia in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 2007; 107(5): 785-796.
222. Martin BR *et al*. Pharmacological characterization of novel water-soluble cannabinoids. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006; 318(3): 1230-1239.
223. Auwarter V, Dresen S, Weinmann W, Muller M, Putz M, Ferreiros N. 'Spice' and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs? *J Mass Spectrom*. (in press).
224. Huffman JW *et al*. Structure-activity relationships for 1',1'-dimethylalkyl-Delta8-tetrahydrocannabinols. *Bioorg Med Chem*. 2003; 11(7): 1397-1410.
225. Huffman JW, Thompson AL, Wiley JL, Martin BR. Synthesis and pharmacology of 1-deoxy analogs of CP-47,497 and CP-55,940. *Bioorg Med Chem*. 2008; 16(1): 322-335.
226. Monnet-Tschudi F *et al*. Delta-9-tetrahydrocannabinol accumulation, metabolism and cell-type-specific adverse effects in aggregating brain cell cultures. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2008; 228(1): 8-16.
227. Auwarter V. "SPICE" sowie weitere Räuchermischungen enthalten Designer-Cannabinoid. *Toxichem + Krimtech*. 2008; 75(3): 127-129.
228. Thomas A, Hopfgartner G, Giroud C, Staub C. Quantitative and qualitative profiling of endocannabinoids in human plasma using a triple quadrupole linear ion trap mass spectrometer with liquid chromatography. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2009; 23(5): 629-638.