

Cannabis et santé

Le cannabis est un très ancien compagnon de l'homme aussi bien sans doute pour ses vertus médicinales que récréatives. Mais toute médaille a un revers et, comme pour la plupart des substances addictives, des conséquences néfastes sur la santé ont pu être progressivement identifiées. Depuis sa prohibition internationale avec la Convention Unique des Nations Unies de 1961, les travaux scientifiques se sont néanmoins multipliés pour mieux préciser les effets et risques réels des usages de cette plante tantôt idéalisée et tantôt diabolisée. L'ambivalence de la société se traduit par des fractures dans l'opinion avec des oppositions assez vives qui déchirent aussi les familles. Il semble donc essentiel de fournir des éléments de réflexion fondés sur les données scientifiques actuelles.

Jean-Michel Delile

Psychiatre,
Directeur Général du CEID

Jean-Pierre Couteron

Psychologue

Effets recherchés et dynamique addictive

EL'expérimentation de cannabis, comme celle de l'alcool, permet d'éprouver la possibilité de modifier son état de conscience et ses sensations, ici et maintenant. Complexe à maîtriser, le ressenti de cette expérience va dépendre de facteurs multiples, qui participent aussi à sa spécificité. Ainsi, les effets et les risques du cannabis seront différents selon que la consommation s'inscrit dans un contexte de détente, de fête ou au contraire de tension, de malaise, de stress, mais aussi selon les individus et leurs vulnérabilités. L'effet ressenti sera ainsi parfois simplement « récréatif » ou bien plutôt « adaptatif » de type « béquille » ou « médicament ». Récréatif, il s'ajoutera aux compétences psychosociales acquises ou en train de l'être pendant l'adolescence, comme un moyen parmi d'autres d'atteindre bien-être et autonomie. Il sera perçu comme contribuant à la détente, à tamiser des émotions, à accentuer des sensations festives ou à modifier le regard sur soi. Béquille, il procurera l'apaisement d'une souffrance, d'un malaise, au risque de devenir indispensable en se substituant à d'autres façons de se sentir moins mal.

Dans les deux cas, ce premier effet recherché, est suivi de sensations inverses, dysphoriques, dues aux mécanismes opposants présents dans toute addiction. Ces réactions secondaires, dépression ou fatigue post-excitation, seront d'autant plus intenses que les prises seront répétées. Elles convergeront avec les mécanismes physiologiques de tolérance pour pousser à multiplier les prises et à augmenter les doses afin de retrouver la même efficacité, accentuant ainsi le besoin de plus en plus impérieux, et donc les risques, d'un usage de plus en plus mal-adaptatif car contribuant à aggraver à terme le problème d'origine qu'il avait apaisé dans un premier temps.

Quels que soient ses effets sur la santé, bénéfiques ou non, comment le cannabis agit-il sur notre organisme ?

Le cannabis, généralement fumé, sous forme d'herbe directement ou de résine (haschich) mêlée à du tabac, contient plus de 400 composants dont environ 80 cannabinoïdes, parmi lesquels le Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), leur chef de

Mots-clés :

Addiction
cannabis
question de société
risque
santé

file, responsable des effets les plus notables sur la santé notamment l'euphorie et les risques addictifs. Un autre cannabinoïde important est le cannabidiol (CBD) qui, à la différence du THC, ne produit pas d'intoxication ni d'euphorie. Notre organisme dispose d'un système endocannabinoïde assez diffus, activé par des lipides endocannabinoïdes neuromodulateurs endogènes dont l'anandamide et le 2-arachidonylglycerol (2-AG). Ces molécules peuvent se fixer sur des récepteurs cannabinoïdes spécifiques : CB1 (de diffusion assez large au niveau cérébral, médullaire et des nerfs périphériques) et CB2 (retrouvés surtout dans les cellules du système immunitaire, ce qui pourrait expliquer les effets du cannabis sur la douleur et l'inflammation).

Le système endocannabinoïde joue un rôle essentiel dans le neurodéveloppement (neurogénèse, migrations neuronales, *pruning*...) particulièrement pendant l'adolescence. Par ailleurs, globalement, la stimulation CB1 a des effets inhibiteurs sur la neurotransmission et joue ainsi un rôle dans la régulation de l'appétit, du sommeil, de la douleur, de l'inflammation, de la mémoire et de divers processus cognitifs, de l'humeur et d'autres fonctions physiques ou mentales. Mais alors que les endocannabinoïdes ont une durée d'action très brève, les cannabinoïdes exogènes et tout particulièrement le THC du cannabis entraînent des activations beaucoup plus intenses et longues des récepteurs cannabinoïdes avec donc des effets non physiologiques.

Les effets immédiats du cannabis (intoxication aiguë)

Outre l'euphorie et l'accélération subjective de la pensée, le cannabis peut procurer une sensation de détente, de calme, de relaxation, d'hypersocialité. Les seuils sensoriels sont abaissés et les consommateurs peuvent devenir hyperperceptifs. Ces sensations sont assez faciles à obtenir sur un usage ponctuel. Ce sont elles qui poussent à l'usage. Elles viennent fonder un effet ressenti comme « récréatif » et/ou « béquille », comme peut le faire l'alcool. Ces sensations peuvent parfois être assez intenses pour procurer des expériences d'*insight* quasi-transcendantes surtout quand elles s'accompagnent d'hallucinoses transitoires et de synesthésies comme celles décrites par les poètes du XIX^e siècle.

Tout ceci s'accompagne d'altérations cognitives et psychomotrices qui peuvent être à l'origine d'accidents. Quoique bien réelles ces altérations

sont souvent assez discrètes et difficiles à percevoir par l'utilisateur. Toujours dans un usage ponctuel et selon les vulnérabilités individuelles, selon la dose ou la teneur en THC par exemple, l'intoxication aiguë peut entraîner des malaises vagues et/ou avoir des effets psychiatriques transitoires : attaques de panique, dysthymie, « parano » avec idées de référence, psychose aiguë cannabique... [1]

Dans le cas d'usages répétés, différentes revues récentes, sur lesquelles nous nous appuyons, ont fait l'état des connaissances sur les effets du cannabis sur la santé et tout particulièrement sur la santé mentale [2-6]

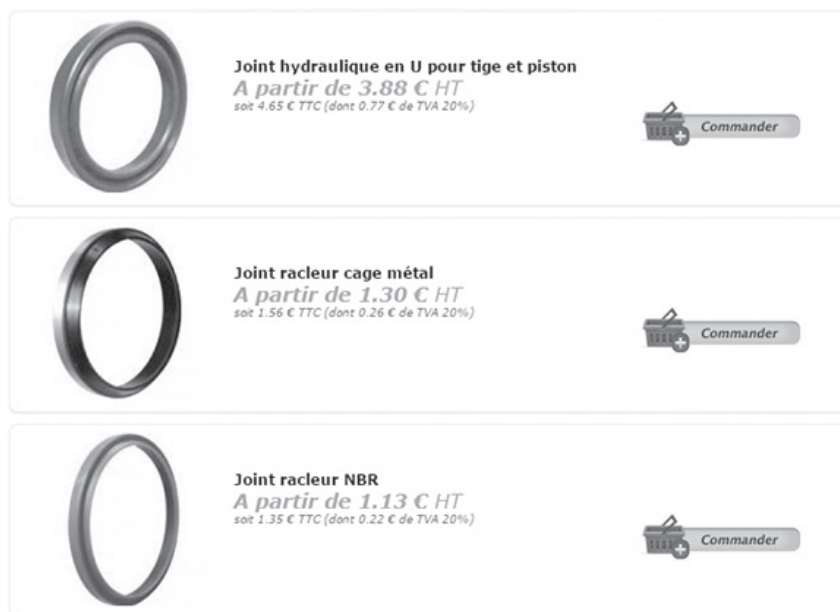
Effets négatifs sur la santé

Addiction

La dépendance au cannabis a longtemps été contestée, mais les données actuelles indiquent qu'environ 10 % des expérimentateurs de cannabis en deviennent dépendants [7]. C'est le cas de plus de 16 % de ceux qui ont commencé pendant l'adolescence et d'environ 50 % des usagers quotidiens. Cette addiction se manifeste également par un syndrome de sevrage actuellement bien identifié [8] qui se traduit notamment par des symptômes d'irritabilité, d'insomnie, de dysphorie, d'anxiété et de *craving* (besoin irrésistible de consommer)... Ces symptômes rendent le sevrage difficile et sont autant de facteurs de rechute. Sans doute du fait que le neurodéveloppement est particulièrement actif pendant l'adolescence, l'exposition précoce à des cannabinoïdes exogènes pendant cette période accroît ce risque de dépendance (un usager sur 6 ayant débuté pendant l'adolescence sera dépendant à 24 ans) ainsi que le risque d'usage et de dépendance à d'autres drogues addictives. Chez les dépendants du cannabis, la dépendance a mis 5 ans en moyenne à s'installer contre 10 ans pour l'alcool, c'est ainsi que la plupart des personnes dépendantes du cannabis le sont devenues tôt, avant 25 ans. Plus on commence tôt, plus le risque est important de s'accrocher vite : ceux qui ont commencé pendant l'adolescence ont 2 à 4 fois plus de risques de devenir dépendants dans les 2 ans qui suivent le 1^{er} usage.

Effets sur le développement cérébral

Le cerveau poursuit son développement depuis la période périnatale jusqu'à l'adolescence et même un peu au-delà (20-25 ans). Le système



endocannabinoïde joue un rôle important dans cette maturation et sa perturbation par des apports exogènes de cannabis entraîne notamment une altération sensible de la connectivité neuronale (moins de fibres) dans de nombreuses zones cérébrales comme l'hippocampe (mémoire, apprentissage) et le cortex préfrontal (fonctions exécutives, contrôle inhibiteur : capacité à maîtriser ses impulsions). On peut observer ainsi chez les gros fumeurs une réduction du volume de l'hippocampe et de l'activité préfrontale. L'importance de la réduction du nombre de récepteurs CB1 est proportionnelle au nombre d'années de consommation mais elle est réversible 4 semaines après sevrage.

L'impact négatif de la consommation de cannabis sur la connectivité cérébrale est d'autant plus important que la consommation aura commencé précocement pendant l'adolescence. Cela peut permettre d'expliquer les observations épidémiologiques sur études de cohortes (étude de Dunedin) mettant en évidence une altération significative et durable du QI (même après sevrage) chez les fumeurs de cannabis ayant commencé avant 15 ans [9].

Il est donc utile de rappeler que l'usage de cannabis est également à éviter pendant la grossesse (alors qu'il fut longtemps prescrit en gynécologie

contre les dysménorrhées et pendant les grossesses pour contrôler les douleurs et/ou les vomissements gravidiques.) Au-delà de l'effet bien établi sur la réduction moyenne du poids à la naissance, des données récentes [10] ont pu ainsi mettre en évidence, chez la souris et chez l'homme, que l'exposition chronique de cellules neuronales fœtales au THC altère la connectivité neuronale au niveau cortical (*Miswiring the brain*) et la structure même du cytosquelette. Ces altérations discrètes pourraient sensibiliser le cerveau aux agressions et à des maladies neuropsychiatriques ultérieures. Elles permettent aussi de mieux comprendre les altérations comportementales différées, notamment cognitives et addictives [11, 12] observées chez les enfants nés de mamans qui fumaient du cannabis pendant leur grossesse.

Relations avec des troubles mentaux

L'usage régulier de cannabis est volontiers associé à des troubles anxieux, notamment phobie sociale, ou dépressifs. Cependant, un lien formel de causalité n'a pu être établi, cette corrélation pouvant aussi s'expliquer par automédication dans une interaction bidirectionnelle. Avec la schizophrénie, en revanche, la corrélation unanimement admise entre usage de cannabis et trouble psychotique est de

plus en plus volontiers attribuée au cannabis en tant que facteur causal, mais ni nécessaire, ni suffisant [13]. C'est ainsi que sa consommation doublerait le risque de présenter un trouble schizophrénique et il a pu être évalué qu'environ 8 à 15 % des nouveaux cas de schizophrénie pouvaient être attribués au cannabis [14]. Il est aussi bien établi que la consommation de cannabis aggrave l'évolution du trouble psychotique, aussi bien les symptômes positifs (productions délirantes) que négatifs (retrait, affect émoussé), et qu'un usage très précoce est un facteur péjoratif supplémentaire [15] avec un premier épisode délirant survenant plus tôt (de 2 ans à 5 ans en moyenne) que chez les non-consommateurs. La consommation de cannabis, et ce d'autant plus qu'elle est importante, est également corrélée à une augmentation de l'incidence de l'idéation suicidaire, des tentatives de suicide et des suicides accomplis. Elle amplifie également la sévérité des épisodes hypomaniaques ou maniaques chez les patients présentant un trouble bipolaire.

Impact sur le devenir scolaire et social

Les études mettent en évidence une relation entre le niveau de consommation de cannabis et l'altération de la performance scolaire ainsi qu'avec les taux de « décrochage » scolaire sans aucun diplôme [16-18], cette corrélation est encore plus nette qu'avec les consommations d'alcool [16]. Il s'agit là bien sûr de phénomènes interactifs. Il est néanmoins bien établi que les altérations cognitives et le syndrome amotivationnel, pendant ou dans les suites des intoxications aiguës et *a fortiori* au cours d'intoxications répétées, chroniques, altèrent le niveau de performance cognitive des consommateurs et donc le niveau de leurs résultats au regard de ce à quoi ils auraient pu prétendre sans cannabis. Plus la consommation aura commencé tôt, plus cet impact négatif risque d'être durable [9].

Les usages importants de cannabis sont également corrélés avec des évolutions sociales problématiques : chômage, faibles niveaux de revenus, recours aux revenus d'assistance, comportements antisociaux, altération de la qualité de vie avec insatisfaction... [19, 20]

Risque d'accidents de la route

Aussi bien l'intoxication aiguë par le cannabis que sa consommation chronique altèrent l'aptitude à la conduite et le cannabis est la drogue illégale la plus

fréquemment associée à des accidents de la route y compris mortels liés à des erreurs de conduite. Une consommation récente avec des taux sanguins de 2 à 5 ng/ml entraîne une altération importante des capacités à la conduite. Les études menées aussi bien en France [21] qu'au plan international [22] indiquent que le risque d'avoir un accident est environ doublé après une consommation de cannabis. En comparaison, le risque est multiplié par 5 en cas d'alcoolémie dépassant 0.08 % et les risques se cumulent évidemment en cas de consommations associées. L'étude française a permis d'évaluer la fraction de responsabilité d'accident mortel lié à une conduite sous l'emprise du cannabis à environ 7 % soit environ 300 morts/an à l'époque de l'étude (2001-2003) et aux alentours de 250 morts/an de nos jours.

Risques de cancers et autres effets sur la santé

L'usage de cannabis à raison de 30 ou plus joints-années (avec 1 joint-an équivalent au fait de fumer 1 joint/j pendant 1 an) est associé avec une augmentation de l'incidence du cancer du poumon et de plusieurs cancers des voies aéro-digestives supérieures. Il existe néanmoins des facteurs de confusion, notamment la consommation de tabac toujours associée [23]. Cependant ce risque semble bien établi [24] même s'il reste sans doute inférieur à celui lié au tabac fumé. La consommation de cannabis augmente aussi le risque de présenter certains types de cancers des testicules.

De plus, le cannabis fumé a des effets puissamment inflammatoires sur les voies aériennes ce qui explique la grande fréquence des bronchites chroniques chez ces fumeurs. Les altérations importantes du système immunitaire au niveau de l'appareil respiratoire expliquent aussi la très grande fréquence des infections respiratoires et des pneumonies.

Risques vasculaires et décès

L'usage de cannabis a été aussi associé avec des problèmes vasculaires qui accroissent les risques d'infarctus du myocarde, d'accidents vasculaires cérébraux, d'épisodes ischémiques transitoires en cours d'intoxication et d'artérite des membres inférieurs [25]. Les mécanismes précis des effets du cannabis sur les systèmes cardiovasculaire et cérébrovasculaire sont complexes mais il s'agit bien d'effets directs des cannabinoïdes notamment par

l'intermédiaire des récepteurs CB1 présents dans les artères [26]. En France, les enquêtes DRAMES de l'ANSM ont pu ainsi mettre en évidence 31 décès en 2013 et 19 en 2014 dus au cannabis du fait de sa toxicité cardio-vasculaire [27]. En revanche, le THC n'étant qu'un agoniste partiel des récepteurs CB1, il ne semble pas exister un risque d'overdoses létales par dépression respiratoire comme avec les opiacés, sauf chez les enfants. On assiste en effet actuellement aux USA à une augmentation sensible des intoxications pédiatriques au cannabis, avec détresse respiratoire, dans les Etats ayant légalisé le cannabis, quelques signaux de ce type commencent également à être identifiés en France par le réseau des CEIP.

Effets bénéfiques sur la santé ?

Les liens anciens et importants entre le cannabis et l'humanité, son « succès » planétaire, ne s'expliquent pas uniquement par ses effets euphorisants et apaisants, par cette « botanique du désir » chère à Michael Pollan [28] mais aussi par ses propriétés médicinales identifiées de longue date et inscrites dans de multiples pharmacopées traditionnelles. Le rapport de l'« Institute of Medicine » (1999) fait autorité dans l'analyse des propriétés thérapeutiques du cannabis [29, 30].

Celles-ci, pour l'essentiel concernent :

Les nausées et les vomissements

Le traitement des nausées et des vomissements, notamment associés à des chimiothérapies anticancéreuses et un des principaux usages médicaux du THC et d'autres cannabinoïdes. Les patients indiquent que souvent le cannabis est plus efficace que le THC lui-même pour réduire les nausées. Des médicaments cannabinoïdes sont autorisés aux USA dans cette indication : le dronabinol (Marinol™) et la nabilone (Cesamet™). Paradoxalement, des vomissements répétés sont également rapportés lors de consommations de cannabis.

Anorexie et déperissement liés au SIDA

Différents rapports indiquent que le cannabis fumé ou ingéré augmente l'appétit avec une prise de poids et permet d'obtenir une amélioration de l'humeur et de la qualité de vie de patients atteints de SIDA. En revanche, cette approche est très discutable en ce qui concerne l'infection par le VHC, le cannabis étant à la fois un facteur de risque

indépendant de fibrose [31] et de stéatose [32] hépatiques.

Douleur chronique

Le traitement de la douleur est l'utilisation la plus ancienne, multiséculaire, du cannabis à des fins thérapeutiques. Les études ont démontré que cet effet est dû à l'action centrale des cannabinoïdes sur les récepteurs CB1 et peut-être à leur action périphérique sur les CB1 et les CB2. Aussi bien le cannabis que le dronabinol (Marinol™) ont des effets bénéfiques sur la douleur mais l'action du dronabinol est de plus longue durée et semble moins renforçante du point de vue addictif.

Inflammation

Les cannabinoïdes et tout particulièrement le THC et le cannabidiol ont de puissants effets anti-inflammatoires. Le cannabidiol semble particulièrement intéressant de ce point de vue compte tenu de son absence d'effets psychotropes. Des modèles animaux montrent que cette molécule est prometteuse dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de maladies inflammatoires du tractus gastro-intestinal.

Sclérose en plaques

Le Nabiximol (Sativex™), un spray buccal qui délivre un mélange de THC et de cannabidiol, semble avoir une certaine efficacité dans le traitement des douleurs neuropathiques, des troubles du sommeil et surtout des troubles spastiques dans la sclérose en plaques (SEP). Le Sativex™ est disponible au Royaume Uni, au Canada et dans d'autres pays. Il est en essais de phase 3 aux USA. Il est autorisé en France dans la SEP mais n'y a pas été commercialisé.

Glaucome

Le cannabis soulagerait les patients souffrant de glaucome. Néanmoins, les données restent controversées et d'autres traitements sont quoi qu'il en soit actuellement plus efficaces dans cette indication.

Epilepsie

Des retours de familles semblent indiquer que l'utilisation de cannabis (tout particulièrement à forte concentration en CBD) chez leurs enfants épileptiques réduirait la fréquence des crises comitiales. Néanmoins les données de sécurité ne



permettent guère d'envisager l'utilisation de cannabis par des enfants et l'intérêt se porte aujourd'hui sur le CBD dans cette indication.

Troubles mentaux

Le cannabis est souvent perçu comme apaisant par les patients à court terme mais a globalement un effet plutôt négatif sur l'évolution des troubles mentaux. Les points les plus controversés sont le trouble anxieux et l'état de stress post-traumatique qui constituent des indications de cannabis thérapeutique dans cinq Etats des USA alors même que les études montrent un effet plutôt aggravant du cannabis sur l'évolution du stress post-traumatique et du stress post-traumatique sur la sévérité de l'addiction au cannabis... [33]

En résumé, le cannabis semble avoir des effets bien identifiés et intéressants sur l'appétit (notamment dans le cadre de SIDA évolués), les nausées au cours de chimiothérapies, les douleurs chroniques notamment cancéreuses et la spasticité (SEP). Néanmoins, compte tenu des effets indésirables mentionnés précédemment avec le cannabis fumé, les études amènent à privilégier la recherche de cannabinoïdes pharmacologiquement purs, titrés et utilisables per os qui permettraient d'améliorer le rapport bénéfices/risques dans ces indications et qui devraient dès lors

passer comme tout autre médicament par les circuits d'autorisation habituels des autorités du médicament qui en évaluent à la fois l'efficacité et la sécurité d'emploi. Les Etats qui ont autorisé le cannabis à des fins thérapeutiques sans disposer des moindres études de bénéfices/risques ont sans doute ainsi mis la charrue avant les bœufs [34] !

Perspectives et conclusion

Les évolutions législatives actuelles dans de nombreux pays du monde et les modifications que cela va entraîner sur les niveaux d'usage notamment chez les jeunes, la hausse concomitante des teneurs en THC relevée dans le cannabis de rue aussi bien aux USA qu'en France [35, 36], la disponibilité croissante sur Internet de cannabinoïdes de synthèse, plus puissants et toxiques encore que le THC, la diversification des modes de consommation (vaporisateurs, formes comestibles, etc.) imposent d'observer avec attention l'impact de ces multiples évolutions sur la santé des usagers de cannabis. Ceci doit être fait de manière équilibrée, non passionnelle, afin d'adapter au mieux et rapidement les actions de prévention, de soins et de réduction des risques face à une problématique qui ne peut qu'être amenée à s'amplifier. C'est à cette approche pragmatique et rationnelle que cette synthèse souhaite contribuer

Bibliographie

1. Delile, J.-M., Usages du cannabis : repérage et évaluation des facteurs de gravité. *Rev Prat*, 2005(55): p. 51-63.
2. Volkow , N.D., et al., Adverse Health Effects of Marijuana Use. *New England Journal of Medicine*, 2014. **370**(23): p. 2219-2227.
3. Volkow, N.D., et al., Effects of cannabis use on human behavior, including cognition, motivation, and psychosis: A review. *JAMA Psychiatry*, 2016. **73**(3): p. 292-297.
4. Castle, D., R.M. Murray, and D.C. D'Souza, eds. *Marijuana and Madness*. 2012, Cambridge University Press: Cambridge.
5. Compton , M.T., ed. *Marijuana and Mental Health*. 2016, American Psychiatric Association Publishing: Arlington, VA.
6. Committee on the Health Effects of Marijuana: An Evidence Review and Research Agenda; Board on Population Health and Public Health Practice; Health and Medicine Division; National Academies of Sciences, *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research* T.N.A. Press, Editor. 2017: Washington, DC.
7. Lopez-Quintero, C., et al., Probability and predictors of transition from first use to dependence on nicotine, alcohol, cannabis, and cocaine: Results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug and alcohol dependence*, 2011. **115**(1-2): p. 120-130.
8. Gorelick, D.A., et al., Diagnostic Criteria for Cannabis Withdrawal Syndrome. *Drug and Alcohol Dependence*, 2012. **123**(1-3): p. 141-147.
9. Meier, M.H., et al., *Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2012. **109**(40): p. E2657–E2664.
10. Tortoriello, G., et al., Miswiring the brain: Δ^9 -tetrahydrocannabinol disrupts cortical development by inducing an SCG10/stathmin-2 degradation pathway. *The EMBO Journal*, 2014. **33**(7): p. 668-685.
11. Day, N.L., L. Goldschmidt, and C.A. Thomas, Prenatal marijuana exposure contributes to the prediction of marijuana use at age 14. *Addiction*, 2006. **101**(9): p. 1313-1322.
12. Sonon, K.E., et al., *Prenatal Marijuana Exposure Predicts Marijuana Use in Young Adulthood*. Neurotoxicology and teratology, 2015. **47**: p. 10-15.
13. Ramsay Wan, C. and M.T. Compton *Marijuana Use and Psychosis*, in *Marijuana and Mental Health*, M.T. Compton, Editor. 2016, American Psychiatric Association Publishing: Arlington, Virginia. p. 119-148.
14. Di Forti, M., C. Henquet, and H. Verdoux, *Which cannabis users develop psychosis ?*, in *Marijuana and Madness*, D. Castle, R. Murray, and D. D'Souza, Editors. 2012, Cambridge University Press: Cambridge, UK.
15. Di Forti, M., et al., Daily Use, Especially of High-Potency Cannabis, Drives the Earlier Onset of Psychosis in Cannabis Users. *Schizophrenia Bulletin*, 2014. **40**(6): p. 1509-1517.
16. Silins, E., et al., Adolescent substance use and educational attainment: An integrative data analysis comparing cannabis and alcohol from three Australasian cohorts. *Drug & Alcohol Dependence*, 2015. **156**: p. 90-96.
17. Fergusson, D.M., L.J. Horwood, and A.L. Beautrais, Cannabis and educational achievement. *Addiction*, 2003. **98**(12): p. 1681-1692.
18. Lynskey, M. and W. Hall, The effects of adolescent cannabis use on educational attainment: a review. *Addiction*, 2000. **95**(11): p. 1621-1630.
19. Fergusson, D.M. and J.M. Boden, Cannabis use and later life outcomes. *Addiction*, 2008. **103**(6): p. 969-976.
20. Brook, J.S., et al., Adult Work Commitment, Financial Stability, and Social Environment as Related to Trajectories of Marijuana Use Beginning in Adolescence. *Substance abuse : official publication of the Association for Medical Education and Research in Substance Abuse*, 2013. **34**(3): p. 298-305.
21. Laumon, B., B. Gadegbeku, and J.-L. Martin, *Stupéfiants et accidents mortels (Projet SAM)*. Analyse épidémiologique, in *Focus*, OFDT-IFFSTAR, Editor. 2011, OFDT: Saint-Denis.

22. Hartman, R.L. and M.A. Huestis, Cannabis Effects on Driving Skills. *Clinical Chemistry*, 2013. **59**(3): p. 478-492.
23. Hashibe, M., et al., Marijuana Use and the Risk of Lung and Upper Aerodigestive Tract Cancers: Results of a Population-Based Case-Control Study. *Cancer Epidemiology Biomarkers, Prevention*, 2006. **15**(10): p. 1829-1834.
24. Callaghan, R.C., P. Allebeck, and A. Sidorchuk, Marijuana use and risk of lung cancer: a 40-year cohort study. *Cancer Causes & Control*, 2013. **24**(10): p. 1811-1820.
25. Thomas, G., R.A. Kloner, and S. Rezkalla, Adverse Cardiovascular, Cerebrovascular, and Peripheral Vascular Effects of Marijuana Inhalation: What Cardiologists Need to Know. *American Journal of Cardiology*, 2014. **113**(1): p. 187-190.
26. Stanley, C. and S.E. O'Sullivan, Vascular targets for cannabinoids: animal and human studies. *British Journal of Pharmacology*, 2014. **171**(6): p. 1361-1378.
27. Jouanjus, E., M. Lapeyre-Mestre, and J. Micallef, Cannabis Use: Signal of Increasing Risk of Serious Cardiovascular Disorders. *Journal of the American Heart Association*, 2014. **3**(2).
28. Pollan, M., *The Botany of Desire. A Plant's-Eye View of the World*. 2002, New York: Random House.
29. Joy, J.E., S.J. Watson, and J.A. Benson, *Marijuana and Medicine. Assessing the Science Base*, N.A. Press, Editor. 1999, Institute of Medicine: Washington, DC.
30. Watson, S.J., et al., Marijuana and medicine: Assessing the science base: a summary of the 1999 institute of medicine report. *Archives of General Psychiatry*, 2000. **57**(6): p. 547-552.
31. Ishida, J.H., et al., Influence of Cannabis Use on Severity of Hepatitis C Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2008. **6**(1): p. 69-75.
32. Hézode, C., et al., Daily Cannabis Use: A Novel Risk Factor of Steatosis Severity in Patients With Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology*, 2008. **134**(2): p. 432-439.
33. Boden, M.T., et al., Posttraumatic Stress Disorder and Cannabis Use Characteristics among Military Veterans with Cannabis Dependence. *The American Journal on Addictions*, 2013. **22**(3): p. 277-284.
34. D'Souza, D. and M. Ranganathan, Medical marijuana: Is the cart before the horse? *JAMA*, 2015. **313**(24): p. 2431-2432.
35. Bello, P.-Y., et al., *Composition et caractéristiques de cannabis collectés auprès d'usagers dans quatre sites en France, 2004*. *BEH*, 2005(20): p. 91-92.
36. Dujourdy, L. and F. Besacier, A study of cannabis potency in France over a 25 years period (1992-2016). *Forensic Science International*, 2017. **272**: p. 72-80