

Séance thématique : « Cannabis, cannabisme et nouveaux cannabinoïdes »

INTRODUCTION

La situation actuelle du cannabis en France

MOTS-CLÉS : CANNABIS/EFFETS INDÉSIRABLES

Cannabis in France, new insights

KEY-WORDS (Index medicus): CANNABIS/ADVERSE EFFECTS

Jean COSTENTIN *

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

La diffusion du chanvre indien / cannabis atteint dans la population française un niveau record en Europe. Elle concerne surtout les adolescents ; elle frappe donc au mauvais moment de la maturation cérébrale, des activités éducatives, de l'obtention du permis de conduire, de l'élaboration de projets de vie, alors qu'apparaissent sur le marché des dérivés synthétiques du tétrahydrocannabinol (THC) encore plus délétères que celui-ci. L'autoculture se diffuse ; le trafic s'intensifie ; les produits en circulation ont des taux accrus en son principe actif, le tétrahydrocannabinol / THC ; tandis que certains modes de consommation (« vapoteurs », pipes à eau, vaporisateur), en accroissent la cession à l'organisme. C'est dans ce contexte que se multiplient les menées visant à dépenaliser voire même à légaliser cette drogue ; d'autres consistent à la parer des vertus d'un médicament. Pourtant, la liste de ses méfaits physiques et psychiques ne cesse de s'allonger ; certains d'entre eux étant très graves. Cette évolution s'opère en dépit des mises en garde nombreuses exprimée par notre académie. Elle doit l'inciter à ne relâcher ni sa vigilance ni ses efforts d'information ; c'est précisément l'objet de cette séance thématique.

* Membre de l'académie de médecine. Service Commun d'Analyses Comportementales, Faculté de Médecine & Pharmacie, 22 Bd. Gambetta — 76183 Rouen ;
e-mail : jeanhenri.costentin@orange.fr

Tirés à part : Professeur Jean COSTENTIN, même adresse.

Article reçu le 9 février 2014, accepté le 17 mars 2014

SUMMARY

France holds the record for cannabis use in Europe, especially among adolescents. This drug of abuse is thus mainly used during a very sensitive period of brain development, education, vehicle driving and development of life projects. In addition, synthetic derivatives of tetrahydrocannabinol (THC), which are more noxious than cannabis itself, are now appearing on the market. Trafficking and cultivation for personal use have intensified ; products proposed for sale are richer in THC ; and some methods of consumption (e-cigarettes, vaporizers, water pipes) increase the supply of THC to the lungs and thence to the body and brain. It is in this context that attempts are being made to legalize this drug of abuse. Other attempts are made to disguise it as a medication. Meanwhile, the list of its psychic as well as physical damages grows longer, with some very severe cases of major injuries.

This evolution takes place in spite of numerous warnings expressed by the French Academy of Medicine. Subsequently, it is prompted to carefully and vigorously denounce these events. This will be the aim of this thematic session.

INTRODUCTION

Telle la chronique d'un drame annoncé et, en quelque sorte, prévu, au long des quarante années écoulées, le cannabisme a connu une diffusion quasi pandémique dans notre pays. Dans un livre qu'il avait consacré aux drogues [1], notre éminent confrère, le défunt professeur Pierre Deniker, faisait, il y a vingt-cinq ans, un constat déjà très péjoratif du cannabisme et de la progression d'autres drogues. Alors qu'était effectué, d'une façon déjà récurrente, des comparaisons avec l'alcool et le tabac (aux méfaits déjà avérés, mais non encore précisément chiffrés), dans le but d'étendre aux drogues illicites, la licéité de ces deux premières, il déclarait : « *Du point de vue médical et sanitaire, il n'est pas question d'accepter le développement d'un mal nouveau sous prétexte qu'il ressemble à celui dont nous souffrons déjà. Les dégâts produits par l'alcoolisme et le tabagisme ne nous disposent pas, au contraire, à subir passivement ceux des toxicomanies. Il ne s'agit pas de choisir entre la peste et le choléra qui sont déjà là. Il s'agit bien d'empêcher l'extension d'une troisième épidémie, sorte de lèpre...* ». Ces mises en garde n'ont pas été entendues comme on va le voir dans la photographie de la situation en 2014 du cannabisme en France.

Chiffres de la consommation du cannabis

Nous référant aux chiffres communiqués par l'observatoire français des drogues et toxicomanies (OFDT), dans son rapport publié en 2013 (portant sur les données recueillies en 2012) [2], il apparaît que parmi les 50 millions de français, âgés de 11 à 75 ans, plus d'un quart d'entre eux (27 %) ont expérimenté le cannabis / chanvre indien, essentiellement en le fumant. Chez les sujets âgés de 17 ans, le pourcentage d'expérimentateurs atteint 41,5 %, ce qui traduit clairement le rajeunissement des

premiers usages ainsi que leur haute fréquence, s'agissant, faut-il le rappeler, d'une drogue illicite. À cet âge on dénombre déjà 6,5 % d'usagers réguliers. Pourtant, 60 % des 15-17 ans jugent que le cannabis est dangereux dès sa première consommation. Sur les 1 300 000 usagers réguliers de cannabis (fumant un « joint » en moyenne tous les trois jours), on dénombre 550 000 usagers quotidiens ou multi quotidiens.

L'usager régulier du cannabis, eu égard à l'exceptionnelle rémanence dans l'organisme de son principe actif majeur, le tétrahydrocannabinol (THC), est soumis, d'une façon permanente, aux effets d'une stimulation, au moins à un certain degré, de ses cibles biologiques, les récepteurs cannabinoïdes des types 1 (centraux, CB₁) et 2 (péphériques, CB₂).

Les premiers usages, devenus plus précoces, s'observent dès le collège, entre la cinquième et la troisième (i.e. entre 12 et 15 ans). Trois cent mille adolescents s'en sont déjà approchés [3] ; or, « plus tôt l'essayer c'est plus vite l'adopter et plus intensément se détériorer ». Dès 2006 notre académie s'en était émue et proposait de prodiguer des mises en garde dès l'école [4]. En effet, quand la consommation est débutée il devient très difficile d'obtenir son arrêt.

Le trafic du cannabis

Le cannabis qui circule en France est, à près de 90 %, originaire du Maroc, surtout de la région du Rif (entre la Moulaya et la Méditerranée). Quoique cette culture y était officiellement interdite elle couvrait près de 100 000 hectares. Des crédits européens dédiés à la reconversion de ces terres à d'autres cultures, ont permis la réduction d'un tiers des surfaces plantées de chanvre indien, mais des photographies aériennes montrent que, grâce à des installations d'irrigation, la densité des cultures pratiquées désormais a été accrue, de sorte que la production resterait à peu près à son niveau antérieur (estimé à 200 tonnes).

En France se sont développées des « grow shops » ; ces boutiques vendent tout le matériel permettant la « culture du chanvre en chambre ». Elles sont à l'enseigne de « « THC », acronyme qu'il faudrait traduire par « Tout pour l'Horticulture Contrôlée »... À leur implantation s'est associée la possibilité d'acquérir sur le NET les semences de cannabis. Cette conjonction fait que 80 000 usagers de cannabis pratiquent désormais l'autoculture ; c'est ainsi qu'en mars 2013, une vingtaine de « cannabis social clubs » déposaient dans les préfectures, d'une façon synchronisée, les statuts d'association loi 1901, pour tenter de faire reconnaître leur pratique illégale de cette culture.

Les « coffee shops » hollandaises, où se fume le cannabis, étaient conçues très largement pour accueillir des consommateurs étrangers. Quand elles ont fini par attirer les jeunes hollandais, la Hollande les a fermées par centaines ; d'abord autour des lieux d'accueil de la jeunesse, puis encore au prétexte qu'on y avait surpris des personnes en train de fumer du tabac... Enfin, pour étrangler économiquement

celles qui survivent, leur fréquentation par des mineurs étrangers vient d'être interdite. Cette marche arrière a été très peu médiatisée, ce qui contraste avec le grand retentissement donné à la légalisation du cannabis par l'Uruguay et par deux états des États-Unis.

La police nationale a saisi au cours de l'année 2012 près de 54 tonnes de cannabis, soit environ un quart de ce qui circuleraient.

Le marché du cannabis se présente sur un mode pyramidal. Selon Ben Lakhder [5] (en arrondissant les chiffres, d'ailleurs très approximatifs), on trouve, au sommet, quelques « gros bonnets » qui approvisionnent un millier de « semi-grossistes », commercialisant chacun, en moyenne, 200 kg de résine par an, avec un bénéfice annuel de 250 à 500 000 €. Ils approvisionnent une dizaine de milliers de « premiers intermédiaires », lesquels écoulent une vingtaine de kilos de résine par an, qui leur assurent un bénéfice de 60 à 120 000 €. Enfin, ces derniers revendent à une centaine de milliers de « seconds intermédiaires » et « dealers » ; chacun d'eux écoule 2 kg de résine et perçoit entre 5 et 10 000 euros par an. Ainsi, c'est la fortune au sommet et à peine le SMIC à la base. Ce « travail » peu prenant mais à risques, mobiliserait près de 120 000 individus en France...

Le gramme de résine de cannabis (« shit » ou « haschich ») est vendu environ 5 euros, avec des tarifs dégressifs en fonction de la dose achetée ; « l'herbe » ou marijuana, surtout originaire de Hollande (culture sous serre), est un peu plus chère.

Modalités de la consommation

Le THC est à l'origine de l'addiction au cannabis. Son insolubilité dans l'eau rend son injection impossible. Son administration peut s'effectuer par voie orale, incorporé à des vecteurs lipidiques (lait, amandes pilées du « Dawamesk », huile incorporée dans des pâtisseries orientales, les « *space cakes* »). L'inhalation des fumées produites par la combustion de la plante, ou de sa résine mélangée au tabac, est, de très loin, le premier mode de consommation. Les inflorescences femelles sont particulièrement riches en THC, surtout si elles n'ont pas été fécondées, et donc ne forment pas de graines (ou semences) ; il s'agit de la « sinsemilla ». La résine de cannabis, qui concentre le THC, égrenée dans du tabac sert à confectionner des « joints » / « pétards » / « bédos » / « oinjs »... L'adjonction de cette résine au tabac accroît de 200° C la température de combustion, ce qui augmente d'un facteur 6 à 8 la formation de goudrons cancérigènes, ainsi que la formation d'oxyde de carbone (réducteur du pouvoir oxyphorique de l'hémoglobine). Les « vapoteurs » / « cigarettes électroniques » / « e-cigarettes », commencent à être détournés de la dispensation de nicotine, au service de celle de THC. Des sprays, à préentions thérapeutiques (Sativex®) sont commercialisés dans quelques pays. En France, le laboratoire producteur vient d'obtenir de l'ANSM, son autorisation de mise sur le marché ; contre l'avis exprimé par notre académie à l'encontre d'un décret ministériel [6]. Les pipes à eau (« chicha » / « chilom » / « bang » / « bong »), en vente libre, séduisent les plus jeunes, encore inhables à rouler des « joints ». Le refroidissement des

fumées, par barbotage dans l'eau fraîche, permet d'inhaler d'un seul trait un volume correspondant à la capacité vitale (4 litres de fumée au lieu des 40 ml de l'aspiration d'une cigarette), sans déclencher une toux qui abrégerait le séjour de la fumée dans les poumons, car les substances irritantes de la fumée sont retenues par l'eau ; le THC, lui, ne l'est pas, puisqu'il est virtuellement insoluble dans l'eau. Une telle inhalation apporte de l'ordre de 100 fois plus de THC à l'organisme que la bouffée aspirée d'un joint, car avec ce dernier l'échauffement de la cavité buccale constitue une autolimitation au volume aspiré [7].

Le cannabis en circulation

Un cannabis rustique, avec une faible teneur en THC (1 à 5 %), a prévalu jusque dans les années 1960, depuis lors, sous la pression des consommateurs, le génie agronomique s'est appliqué à accroître le taux de ce THC. Il a fait appel aux sélections génétiques, dirigeant la reproduction entre des pieds mâles et des pieds femelles ayant un taux élevé de THC (c'est une plante dioïque). Des manipulations génétiques sont également pratiquées. Ainsi, sur une quarantaine d'années, le taux moyen de THC s'est accru d'un facteur 5 à 15 dans les produits saisis par les douanes ou la police. Les catalogues de magasins hollandais proposent de très nombreux cultivars ayant un taux élevé de THC (« Misty », « Ice blue », « Nederwiet », « Skunk », « Superskunk »....). La Hollande, dans sa politique nouvelle de réduction du cannabis, a interdit, en octobre 2011, les cannabis ayant des taux de THC supérieurs à 15 %. La « sinsemilla », déjà évoquée, peut comporter des taux de près de 30 % ; quant à « l'huile de cannabis » (produit d'extraction du haschich par des solvants apolaires, ensuite évaporés), elle comporte des taux de THC de l'ordre de 60 % ; une goutte peut en être déposée sur le papier d'une cigarette de tabac. Le « pollen » ou « skuff », correspond aux premiers éléments qui se détachent lors du battage du cannabis et qui sont isolés par tamisage ; il est constitué principalement des poils sécrétateurs de résine avec la résine qui y adhère ; il est caractérisé par une haute teneur en THC (20-30 %) ; il émet à la combustion des fumées d'une saveur douce et sucrée.

La législation et les diverses menées tendant à la légalisation du cannabis

La loi du 31 décembre 1970, réprime le trafic et l'usage de toutes les substances classées comme stupéfiants (dont le cannabis). Le contrevenant simple consommateur, s'expose à une condamnation d'au maximum une année d'emprisonnement et à une amende de 3750 euros. La jurisprudence, à la suite des circulaires des ministres A. Peyrefitte, puis R. Badinter, suivies des édulcorations, en 2007, du président de la MILDT (E. Apaire), ont très notablement allégé les peines encourues par les utilisateurs qui ne sont pas des trafiquants avérés. La loi prévoit également une alternative thérapeutique, qui conduit à l'abandon des poursuites pénales si le contrevenant accepte de se faire soigner. La contestation de cette loi protectrice a débuté avec le retentissant « Appel du 18 joints » lancé par le journal « Libération »

en 1976, tandis que des rapports (M. Pelletier 1978 [8], R. Henrion 1994 [9]) ont prôné une dépénalisation de l'usage et de la détention de cannabis en quantité correspondant à un usage individuel. Ces modifications et ces recommandations ont eu pour effet d'atténuer le caractère dissuasif de la loi, d'entretenir dans les esprits, jeunes et moins jeunes, une confusion sur laquelle a prospéré l'accroissement de ses usages. Des peines alternatives consistent simplement en l'obligation d'effectuer un stage de sensibilisation aux dangers que comporte l'usage de produits stupéfiants. La notion même d'amende s'efface, il lui est substitué une contribution aux frais du stage, qui peut atteindre jusqu'à 450 euros, à la charge de l'usager...

Quand la contravention à la loi se situe au-delà de la seule consommation, impliquant l'offre ou la vente de cannabis, la durée maximale d'emprisonnement monte à 5 ans et l'amende à 7 500 euros. Si cette offre ou cette session est effectuée à un mineur ou dans un lieu d'accueil d'individus mineurs, l'emprisonnement peut passer alors à un maximum de 10 ans. Les trafiquants de haut niveau ne sont ni oubliés, ni épargnés, puisqu'aux 10 ans d'emprisonnement peut s'ajouter une amende de 75 000 euros

Alors que se lézarde l'édifice érigé pour limiter l'expansion quasi pandémique du cannabis, se multiplient, d'une façon apparemment concertée, les déclarations, manifestes, émissions, articles, qui prônent la dépénalisation de son usage. Ils émanent de quelques personnalités médiatiques qui déclarent, parfois en public mais plus souvent en privé, qu'il s'agit d'un premier pas vers la légalisation complète de cette drogue puis de toutes les autres. [10-16]. Plusieurs livres se sont appliqués à leur répondre [17-21]. C'est dans ce contexte qu'est apparu un décret visant à permettre l'autorisation du cannabis en thérapeutique [6]. Ce décret du Ministère de la Santé est apparu au cœur d'une campagne des partisans de la dépénalisation / légalisation de cette drogue (déclaration de la Ministre du Logement ; déclaration du Ministre de l'Éducation nationale ; dépôts le même jour en préfecture des statuts d'association loi 1901 de « cannabis social clubs » ; relais médiatiques nombreux). Ce décret a été précipité, au point de prendre de cours une commission d'étude de l'assemblée nationale, qui allait se réunir à l'instigation d'un ancien ministre de l'intérieur (prolégalisateur). Ce décret n'a tenu aucun compte des opinions très négatives exprimées par l'Académie nationale de médecine [22], ainsi que par celle de Pharmacie, ayant mobilisé pour leur analyse les meilleurs experts nationaux cliniciens, pharmacologues et toxicologues sur ce sujet. L'urgence semblait telle que ce décret prenait effet dès le lendemain de sa publication au J.O. Ce décret a été rédigé d'une façon hâtive, puisqu'il fait mention « du cannabis et de ses dérivés », comme si une plante avait des dérivés ; il voulait sans doute parler des composants (on est habitué à davantage de rigueur dans les textes ministériels) ; enfin, tel qu'il est rédigé, ce décret valide les dizaines de dérivés cannabinoïdes, dont les effets de la plupart sont inconnus (pour le cas où seuls ces dérivés seraient considérés, car la plante recèle maints autres constituants d'une autre nature chimique). Depuis ce décret des articles de presse, nombreux, tendent à forcer le jugement des membres de la commission d'évaluation du rapport bénéfice/risques de l'Agence Nationale de

Sécurité du Médicament [23] pour conférer au cannabis ou à tel(s) de ses constituants, la dignité de médicament.

Principaux méfaits sanitaires du cannabis

Les interventions de cette séance thématique ne vont pouvoir considérer que quelques-uns des méfaits inhérents à la consommation de cannabis. Sans prétendre ici à une énumération exhaustive de ces méfaits, nous allons citer les principaux d'entre eux, sous la forme abrégée de deux tableaux (Tableaux I et II), en renvoyant pour chacun à une référence princeps ou récente, parmi les plus représentatives.

TABLEAU 1. — Principaux méfaits somatiques du cannabis

— Cancers O.R.L. et broncho-pulmonaires (/ goudrons)	[24]
— Inflammation des voies aériennes supérieures	[25]
— Déclenchement d'infarctus du myocarde	[26]
— Artérite des membres inférieurs	[27]
— Accidents vasculaires cérébraux	[28]
— Baisse de la testostérone, de la libido, des spermatozoïdes	[29]
— Cancer du testicule (germinome non séminome)	[30]
— Abréviation de la durée de la grossesse	[31]
— Mort subite de nouveaux nés	[32]
— Perturbation du développement psychomoteur enfant	[33]
— Immunodépression	[34]

TABLEAU 2. — Principaux méfaits psychiques du cannabis, liés à son T.H.C.

— Effet psycholeptique	[35]
— Effet ébriant / envirant	[36]
— Troubles de l'équilibre et de la coordination des mouvements	[37]
— Défocalisation de l'attention	[38]
— Perturbation de la conduite automobile	[39]
— Perturbation de la mémoire de travail / opérationnelle	[40]
— Perturbation des processus cognitifs, induction d'une baisse du QI	[41]
— Syndrome amotivationnel	[42]
— Anxiolytique en aigu : désinhibiteur	[43]
— Anxiogène au long cours	[44]
— Induction de dépression au long cours	[45]
— Induction de troubles délirants et hallucinatoires	[46]
— Perturbation de la maturation cérébrale à l'adolescence	[47]
— Décompensation d'une vulnérabilité à la schizophrénie	[48]
— Aggravation de la schizophrénie déclarée, résistance au traitement	[49]
— Elément de polytoxicomanies, d'escalade vers d'autres drogues	[50]

CONCLUSION

Le record français, relativement aux autres États européens, de la consommation de cannabis ; le rajeunissement de ses premiers usages ; la vulnérabilité particulière des adolescents à ses effets ; l'accroissement du taux de son THC au cours des 40 dernières années ; l'apparition de nouveaux modes de consommation accroissant la cession du THC à l'organisme ; le développement de polytoxicomanies dans lesquelles le cannabis occupe une place importante ; son association, commune, très détériorante, à l'alcool ; le danger de la conduite des véhicules sous son emprise, la description de multiples et parfois graves, voire très graves, méfaits psychiques et physiques, désormais bien documentés ; l'apparition sur le marché de nouveaux cannabinoïdes, justifie l'attention que notre académie porte de longue date à cette drogue ainsi que l'émission de messages fréquents en direction des pouvoirs publics et de nos concitoyens, afin de les mettre en garde contre cette drogue que l'on doit cesser de qualifier de « douce ».

Il faut s'appliquer, par la loi et par divers autres moyens, éducatifs en particulier, à en prévenir les adolescents. Il faut faire connaître cette loi très mal connue, au point que certains adolescents croient que le cannabis est licite, tant certains l'ont banalisé ; il faut l'expliquer ; il faut la justifier par les arguments sanitaires, (pour n'envisager qu'eux), qui ne manquent pas, d'autant qu'ils se sont multipliés et affermis depuis la loi de 1970.

RÉFÉRENCES

- [1] Deniker P. Les drogues — Trafic et contagion. Paris : Librairie Plon ; 1988.
- [2] OFDT — Chiffres clés, 4^e édition, 2012, cannabis.
- [3] Quotidien « Le Parisien », 5 mars 2008.
- [4] Rapports de l'Académie nationale de médecine. « Désamorcer le cannabis dès l'école » sous la direction de Roger Nordmann. Paris : Lavoisier Ed ; 2006.
- [5] OFDT — Le trafic de cannabis en France, Ben Lakhdar C. nov. 2007.
- [6] Décret du JORF. N° 0130, 7 juin 2013 p. 9469.
- [7] Costentin J. Neuropsychopharmacologie du delta-9- tétrahydrocannabinol (THC). Annales Pharmaceutiques françaises. 2008;66:219-31.
- [8] Pelletier M. Rapport de la mission d'étude sur l'ensemble des problèmes de la drogue. La documentation française, 1978.
- [9] Henrion R. Rapport de la commission de réflexion sur la drogue et la toxicomanie. La documentation française, mars 1995.
- [10] Morel A, Couteron JP. Drogues : Faut-il interdire ? Dunod Ed., 2011.
- [11] Appel L, Obradovic I, Rigaud A, contradiction apportée par Costentin J. Faut-il dériminaliser le cannabis ? Paris : Edition Le Muscadier ; 2013.
- [12] Roques B. La dangerosité des drogues. Paris : Odile Jacob ; 1999.

- [13] Gatignon S, Supersac S. Pour en finir avec les dealers. Paris : Grasset Ed ; 2011.
- [14] Henry M. Drogues, pourquoi la légalisation est inévitable. Paris : Denoël Ed ; 2011.
- [15] Pour mieux lutter contre le trafic de cannabis, il faut légaliser sous contrôle. Journal « Le Monde ». 16 juin 2011.
- [16] Stambul B, Lhomme JP. Le non sens de la pénalisation. Journal « Libération ». 21 mai 2003.
- [17] Costentin J. Halte au cannabis. Paris : Odile Jacob ; 2006.
- [18] Costentin J. Pourquoi il ne faut pas dé penaliser l'usage du cannabis. Paris : Odile Jacob ; 2012.
- [19] Chabrol H, Choquet M, Costentin J. Le cannabis — ses risques à l'adolescence. Paris : Ellipses ; 2006.
- [20] Plasait B. Cannabis : Scandaleuses complaisances. Paris : De Guibert F.-X ; 2013.
- [21] Lebigot S. Le dossier noir du cannabis. Paris : Salvator ; 2013.
- [22] Communiqué de l'Académie nationale de Médecine du 19 mars 2010 : Le cannabis — un faux médicament, une vraie drogue.
- [23] Zarzavatdjian R. Et pourtant il soigne — Le cannabis en blouse blanche. Paris Match ; 19 novembre 2013.
- [24] Callaghan RC, Allebeck P, Sidorchuk A. Marijuana use and risk of lung cancer: a 40 year cohort study. *Cancer causes control.* 2013;24:1811-20.
- [25] Underner M, Urban T, Perriot J, Pfeiffer G, Meurice JC. Usage du cannabis et altération de la fonction respiratoire. *Rev Mal Respir.* 2013;4:272-85.
- [26] Thomas G, Kloner RA, Rezkalla S. Adverse cardiovascular, cerebrovascular and peripheral vascular effects of marijuana inhalation: What cardiologists need to know. *Am J Cardiol.* 2014;113:187-90.
- [27] Desbois AC, Cacoub P. Cannabis associated arterial disease. *Ann Vascul Surg.* 2013;7:996-1005.
- [28] Nawrot TS, Perez L, Künzli N, Munters E, Nemery B. Public health importance of triggers of myocardial infarction:a comparative risk assessment. *Lancet.* 2011;377:732-40.
- [29] Gorzalka BB, Hill MN, Chang SC. Male-female differences in the effects of cannabinoids on sexual behaviour and gonadal hormone function. *Hormon Behav.* 2010;58:91-9.
- [30] Daling JR, Doody DR, Sun X., Trabert BL. et al. Association of marijuana use and the incidence of testicular germ cell tumors. *Cancer* 2009;115:1215-23.
- [31] Hayatbakhsh MR, Flenady VJ, Gibbons KS, Kingsbury AM, Hurriion E, et al. Birth outcomes associated with cannabis use before and during pregnancy. *Pediatr Res.* 2012;71:215-9.
- [32] Scragg RK, Mitchell EA, Ford RP, Thompson JM, et al. Maternal cannabis in the sudden death syndrome. *Acta Paediatr.* 2001;1:57-60.
- [33] Goldchmidt L, Richardson GA, Willford JA, Severtson SG, Day NL. School achievement in 14 year old youth prenatally exposed to marijuana. *Neurotoxicol Teratol.* 2012;34:161-7.
- [34] Huber GL, Simmons GA, McCarthy CR, Cutting MB, et al. Depressant effect of marihuana smoke on antibacterial activity of pulmonary alveolar macrophages. *Chest.* 2009;136 (suppl. 30).
- [35] Nicholson AN, Turner C, Stone BM, Robson PJ. Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on nocturnal sleep and early morning behaviour in young adults. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24:305-13.
- [36] Ronen A, Gershon P, Drobner H, Rabinovich A, et al. Effects of THC on driving performance, physiological state and subjective feelings relative to alcohol. *Accid Anal Prev.* 2008;40:926-34.

- [37] Poser P, Gallinat J, Weinberg G, Weinberg G, Juckel G, et al. Psychomotor performance in relation to acute oral administration of Delta9-tetrahydrocannabinol and standardized cannabis extract in healthy human subjects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009; 259:284-92.
- [38] Galera C, Pingault JB, Fombonne E, Michel G, Lagarde E, et al. Attention problems in childhood and adult substance use. *J Pediatr.* 2013;163:1677-83.
- [39] Gadegbeku B, Amoros E, Laumon B. Responsibility study: main illicit psychoactive substances among car drivers involved in fatal road crashes. *Ann Adv Automot Med.* 2011;55:293-300.
- [40] Smitj MJ, Cobia DJ, Wang L, Alpert KI, et al. Cannabis related working memory deficits and associated subcortical morphological differences in healthy individuals and schizophrenia subjects. *Schizophr Bull.* 2014;40:287-99.
- [41] Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington HL. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci.* 2012;109:2657-64.
- [42] Rovail L, Meremmani AG, Pacini PP, Rugani F, et al. Negative dimension in psychiatry — Amotivational syndrome as paradigm of negative symptoms in drug abuse. *Riv Psichiatri.* 2013;48:1-9.
- [43] Moreira FA, Wotjak CT. Cannabinoids and anxiety. *Curr Top Behav Neurosci.* 2010;2:429-50.
- [44] Crippa JA, Zuardi AW, Martin-Santos R, Bhattacharyya S, et al. Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence. *Human Psychopharmacol.* 2009;24:515-23.
- [45] Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. Exploring the association between cannabis use and depression. *Addiction.* 2003;11:1495-504.
- [46] JJ Moreau de Tours. Du hachisch et de l'aliénation mentale. 1845: Ed. Fortin-Masson.
- [47] Bossong MG, Niesink RJ. Adolescent brain maturation, the endogenous cannabinoid system and the neurobiology of cannabis-induced schizophrenia. *Prog Neurobiol.* 2010;92:370-85.
- [48] Tuathaigh CMP, Gantois I, Waddington JL. Genetic dissection of the psychotomimetic effects of cannabinoid exposure. *Prog Neuro Psychopharmacol & Biol Psychiatr.* 2013.
- [49] Golberger C, Dervaux A, Gourion D, Bourdel MC, Lôô H, et al. Variable individual sensitivity to cannabis in patients with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010;13:1145-54.
- [50] Ledent C, Valverde O, Cossu G, Petitet F, et al. Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB1 receptor knock out mice. *Science.* 1999;283:401-4.