

8

Effets néfastes du cannabis

Le cannabis et ses dérivés ont longtemps été associés à l'image d'une drogue « douce », récréative, sans conséquences sur la santé. La progression des connaissances et les études, tant chez l'Homme (population générale et populations cliniques) que chez l'animal, montrent aujourd'hui qu'il n'en est rien. Cependant, les conséquences redoutées diffèrent des autres substances psychoactives : alors que le risque de dépendance est assez faible (mais bien réel), les conséquences néfastes du cannabis concernent essentiellement ses effets cognitifs à court et à long terme, ainsi que ses conséquences psychiatriques. Le cannabis et ses dérivés cannabinoïdes agissent par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques (CB⁸⁷ 1 à 3), le récepteur de type 1 étant principalement responsable des effets psychotropes et le plus répandu au niveau cérébral. La neurotransmission « endocannabinoïde » module l'activité d'autres systèmes de neurotransmission (dopaminergique, GABAergique...) et l'interférence des cannabinoïdes exogènes peut avoir des conséquences importantes à court mais aussi à long terme. La sévérité de ces effets dépend de l'importance de la consommation, d'une variabilité individuelle restant à définir mais aussi de l'âge d'exposition. Ainsi, une consommation « récréative », sans dépendance, peut déjà avoir des conséquences durables, notamment durant la période de vulnérabilité que constitue l'adolescence. La plupart des études ont été réalisées chez l'adulte, moins chez l'adolescent.

Impact neurobiologique du cannabis

L'initiation à la consommation de substances psychoactives se fait principalement à l'adolescence, période qui coïncide avec la poursuite de la maturation cérébrale. En effet, si la période périnatale et l'enfance sont reconnues comme des périodes cruciales pour le développement cérébral, la maturation cérébrale se poursuit bien au-delà, pendant l'adolescence et jusqu'à 25-30 ans (Trezza et coll., 2008 ; Malone et coll., 2010). Elle touche l'ensemble du cerveau : il existe une augmentation de la substance blanche en rapport avec une myélinisation accrue des connexions inter-hémisphériques et cortico-sous-corticales, et une diminution de la substance grise en rapport avec le phénomène d'élagage

87. Ou CNR pour *Cannabinoid Receptor*.

synaptique (30 000 synapses disparaissent par seconde durant la période de l'adolescence) qui touche la matière grise corticale et sous-corticale (Holzer et coll., 2011). Le cortex préfrontal dorsolatéral est particulièrement concerné par cette maturation à l'adolescence. Cette région contrôle plusieurs fonctions, comme la mémoire à court terme (*working memory* ou *short-term memory*), le contrôle cognitif et le raisonnement, fonctions qui évoluent beaucoup au cours de l'adolescence (Satterthwaite et coll., 2013). Par exemple, le cortex préfrontal dorsolatéral est plus actif lors des tests de *working memory* à l'adolescence, que pendant l'enfance (Crone et coll., 2006 ; Scherf et coll., 2006). Cette tâche est associée à une augmentation de connexions dans la substance blanche (Edin et coll., 2007 ; Bava et Tapert, 2010). Les capacités de raisonnement augmentent au cours de l'adolescence parallèlement à la myélinisation (Ferrer et coll., 2013). Enfin, les circuits limbiques et leurs connexions avec le cortex préfrontal mûrissent au cours de l'adolescence pour permettre la prise de décision, la résolution de problèmes, l'adaptation du comportement à la situation, et la moindre prise de risque (Fehr et Camerer, 2007 ; Bava et coll., 2011). Ces modifications de volumes et de myélinisations à l'adolescence ont également été confirmées chez l'animal (par exemple, Mengler et coll., 2013)⁸⁸.

Systèmes endocannabinoïdes, développement et maturation cérébrale

Les effets cérébraux du cannabis sont liés à l'interaction du delta-9-tétrahydrocannabinol (Δ -9-THC, principal principe actif du cannabis) sur les récepteurs cannabinoïdes cérébraux de type 1 (CB1), particulièrement concentrés dans l'hippocampe, le cervelet, le cortex frontal, le striatum, les ganglions de la base et l'amygdale (Haring et coll., 2012). La consommation de cannabis pourrait ainsi interférer avec la maturation du cerveau à l'adolescence par compétition avec les endocannabinoïdes.

Le rôle du système endocannabinoïde dans le développement cérébral au cours de la période gestationnelle est bien établi, notamment dans les processus impliquant la prolifération et la différenciation des cellules souches, la migration neuronale, la guidance axonale, le positionnement des interneurons corticaux (Bossong et coll., 2010 ; Malone et coll., 2010). Bien que peu d'études aient examiné le rôle exact du système endocannabinoïde durant la phase de l'adolescence, les données actuelles tendent à démontrer que durant cette phase, le système endocannabinoïde est soumis à des changements dynamiques, en particulier des modifications de la densité des récepteurs CB1 et des concentrations des endocannabinoïdes (Ellgren et coll., 2008).

Les récepteurs CB1 sont localisés au niveau présynaptique ; ils peuvent moduler la libération de neurotransmetteurs et sont activés par des endocannabinoïdes

synthétisés par le neurone postsynaptique (notamment l'anandamide). Le système cannabinoïde module ainsi la libération de plusieurs neurotransmetteurs (GABA, glutamate, catécholamines et monoamines), suggérant qu'il s'agisse d'un mécanisme général d'ajustement de l'activité neuronale (pour revue : Haring et coll., 2012). Les récepteurs cannabinoïdes sont plus particulièrement concentrés sur les interneurons GABAergiques. Les systèmes endocannabinoïdes pourraient ainsi jouer un rôle important dans l'ajustement comportemental et émotionnel notamment dans des situations de stress par leurs interactions avec l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (axe « HPA » pour *Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis*) mais aussi par la modulation des régions corticales comme le cortex préfrontal, l'amygdale et l'hippocampe ainsi que des régions sous-corticales (noyau du raphé, locus coeruleus). En outre, les liens entre systèmes cannabinoïdes et dopaminergiques sont étroits. Les récepteurs CB1 sont co-localisés avec les récepteurs à la dopamine de types D1 et D2 dans les régions où se projettent les fibres dopaminergiques. Une modification de la transmission dopaminergique perturbe la synthèse et la libération d'anandamide et l'expression de récepteurs CB1. De plus, les récepteurs CB1 peuvent modifier leur mécanisme de transduction pour s'opposer à l'activation dopaminergique. Le blocage de récepteurs CB1 potentialise le rôle des agonistes D2 et induit une sensibilisation aux agonistes dopaminergiques indirects. Les données montrent que le système cannabinoïde est un modulateur activité-dépendant de la transmission dopaminergique, mécanisme particulièrement important dans le cadre des addictions (la dopamine étant le neurotransmetteur du « circuit de la récompense ») mais également dans celui des troubles psychotiques induits par le cannabis (Rubino et Parolaro, 2013).

Études d'imagerie cérébrale chez l'Homme

Dans les études d'imagerie cérébrale, les effets du cannabis, modérés en cas d'usage simple, sont marqués chez les consommateurs réguliers par une diminution dose-dépendante de la densité de substance grise au niveau de l'hippocampe, des régions parahippocampiques et de l'amygdale.

D'après une revue systématique de 41 études d'imagerie cérébrale réalisées chez des consommateurs de cannabis, âgés de 20 à 38 ans, dont 33 études fonctionnelles (SPECT, TEP, IRMf⁸⁹), et 8 études structurales (volumétriques, *Diffusion Tensor Imaging* DTI), les effets de la consommation restent modérés en cas d'usage occasionnel, avec notamment une diminution du flux sanguin cérébral au niveau du cortex préfrontal (Martín-Santos et coll., 2010). Seules trois études structurales ont retrouvé des anomalies cérébrales chez

89. SPECT : *Single Photon Emission Computed Tomography* ; TEP : Tomographie par émission de positons ; IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

les consommateurs occasionnels de cannabis par rapport aux sujets témoins (Martín-Santos et coll., 2010).

En revanche, chez les consommateurs réguliers de grandes quantités de cannabis, sur de longues périodes, les études d'imagerie rapportent des anomalies. Dans une étude en IRM, une diminution de la densité de la substance grise a été mise en évidence au niveau de l'hippocampe, des régions parahippocampiques et de l'amygdale chez des sujets (n=15) ayant des consommations de cannabis importantes (plus de cinq joints par jour, durant plus de 10 ans, en moyenne près de 20 ans), sans autre antécédent psychiatrique personnel ou d'abus d'autres substances, comparés à un groupe de 16 sujets sains non consommateurs de cannabis (Yücel et coll., 2008). Ces anomalies étaient d'autant plus marquées (perte de substance grise de 12 % au niveau de l'hippocampe, 7 % au niveau de l'amygdale), en particulier au niveau de l'hippocampe gauche, que l'âge de début de la consommation de cannabis était précoce et les quantités fumées importantes (Yücel et coll., 2008).

Une autre revue systématique et une méta-analyse de 14 études ont conclu que toutes les études d'imagerie structurale (IRM) chez les adultes ne retrouvaient pas des altérations des structures cérébrales. Pour celles qui en observaient, les altérations étaient surtout localisées au niveau de l'hippocampe et des structures parahippocampiques (Lorenzetti et coll., 2010 ; Rocchetti et coll., 2013). Les études qui rapportent des anomalies structurales liées au cannabis ont été réalisées chez des sujets qui avaient consommé de façon importante (usage de cannabis quotidien pendant une durée moyenne de 19 ans) (Solowij et coll., 2012). Les études les plus récentes observent un effet-dose (Solowij et coll., 2012).

Une revue systématique plus récente a également constaté des anomalies au niveau des cortex temporaux, des cortex frontaux et du cervelet, notamment dans huit études menées chez l'adolescent (Batalla et coll., 2013). Elle a également conclu à l'existence de mécanismes compensatoires lors de tâches cognitives chez les adolescents en imagerie fonctionnelle.

Une étude d'imagerie cérébrale en IRM à tenseur de diffusion (DTI) a mis en évidence dans une population de 59 sujets consommateurs réguliers de cannabis, des anomalies de la substance blanche, en particulier de la substance blanche afférente à l'hippocampe, entraînant des troubles de la connectivité par rapport aux sujets témoins (Zalesky et coll., 2012). Ces anomalies étaient d'autant plus sévères que l'âge de début de la consommation régulière était précoce (entre 10 et 30 ans, moyenne 16,7 ans) (Zalesky et coll., 2012).

Des anomalies de la substance blanche ont également été rapportées dans d'autres études d'imagerie IRM avec tenseur de diffusion chez des adolescents, suggérant que la consommation de cannabis pourrait altérer les processus de maturation, à l'origine des anomalies de la substance blanche (pour revue : Solowij et coll., 2012).

Une étude d'imagerie fonctionnelle en TEP-scan a montré des anomalies des systèmes dopaminergiques striataux chez les sujets consommateurs réguliers de cannabis, en particulier ceux qui avaient commencé à l'adolescence, comparativement à ceux qui avaient débuté leur consommation plus tard (Urban et coll., 2012). En revanche, dans cette étude, les sujets qui avaient une consommation modérée ne présentaient pas ces anomalies (Urban et coll., 2012). Une autre étude en TEP-scan n'a pas retrouvé d'altérations des récepteurs dopaminergiques striataux D2/D3, après 12 semaines de sevrage chez des sujets, âgés de 18 à 21 ans, ayant consommé régulièrement et durablement du cannabis (Sevy et coll., 2008).

Troubles cognitifs induits par la consommation de cannabis

Les troubles cognitifs sont les plus fréquents des troubles induits par la consommation de cannabis. Dans une étude chez des sujets dépendants au cannabis (critères DSM-IV) demandeurs de soins, 76 % d'entre eux rapportaient des troubles de la mémoire et 70 % des troubles de l'attention liés à leur consommation (Dervaux et coll., 2011a). Cependant, peu d'études ont évalué leur fréquence d'un point de vue épidémiologique, en raison de la complexité des outils d'évaluation, difficiles et coûteux à mettre en œuvre pour des nombres importants de sujets. Il faut souligner que l'évaluation des troubles cognitifs induits par la consommation de cannabis, comme pour les autres substances, nécessite d'avoir accès à des neuropsychologues formés dans le domaine des tests cognitifs (Crean et coll., 2011). Très peu de centres de soins sont en mesure d'évaluer ces troubles en pratique quotidienne.

Études chez l'animal

Les études chez l'animal sont pertinentes pour montrer les effets d'une exposition aiguë ou chronique au cannabis et en particulier les effets à long terme d'une exposition à l'adolescence, du fait du raccourcissement des délais d'exposition. Elles permettent d'en comprendre les substrats biologiques et les facteurs favorisant la survenue de troubles cognitifs et comportementaux, et d'étudier de potentiels facteurs protecteurs ou thérapeutiques.

Après exposition unique, certains travaux chez l'animal ont montré que l'administration d'agonistes cannabinoïdes induit une perturbation des fonctions exécutives (pour revue : Pattij et coll., 2008). Des troubles de l'attention ont été montrés dans certains paradigmes et renseignent sur les zones cérébrales affectées. La flexibilité cognitive est testée dans des épreuves où l'animal fait des choix en fonction d'indices (visuels, olfactifs...) et où la règle est inversée (*reversal learning*, explorant le cortex orbitofrontal) ou changée en modalité (indice olfactif devenant visuel, explorant le cortex préfrontal médian). Les

résultats suggèrent une altération de la flexibilité cognitive mais les études en exposition unique sont peu nombreuses et restent contradictoires selon les paradigmes et selon l'agoniste cannabinoïde utilisé. Les souris dont le récepteur CB1 est invalidé génétiquement sont perturbées dans des tâches de *reversal learning*. Le WIN55,212-2, un agoniste cannabinoïde, altère modérément le contrôle inhibiteur et le rimonabant, antagoniste cannabinoïde, diminue les réponses anticipées, suggérant une influence du système cannabinoïde sur l'impulsivité. En accord avec les études chez l'Homme, les cannabinoïdes perturbent l'estimation temporelle mais non la discrimination temporelle (Crystal et coll., 2003), ce qui pourrait résulter de l'action conjointe des cannabinoïdes au niveau de la transmission glutamatergique corticale et de la dopamine sous-corticale (Pattij et coll., 2008). L'action des cannabinoïdes sur la mémoire de travail est la mieux documentée, montrant un effet sur la mémoire à court terme et sur la mémoire de travail, résultant d'une altération de l'activité de l'hippocampe. Par exemple, l'agoniste cannabinoïde HU210 altère l'acquisition d'une mémoire de référence spatiale, et l'activité dans les régions CA1 et CA3 de l'hippocampe (Robinson et coll., 2007).

L'induction de troubles de l'apprentissage par le Δ -9-THC a été montrée chez l'animal depuis de nombreuses années, l'effet persistant après une exposition de 6 mois (Fehr et coll., 1976). Les travaux les plus intéressants sont ceux explorant les effets à l'âge adulte d'une exposition chronique chez le rat adolescent, c'est-à-dire entre le jour 28 et 50 ou 60, et notamment ceux les comparant à ceux d'une exposition durant l'âge adulte (à partir du jour 75) (pour revue : Rubino et Parolaro, 2013), et du fait qu'ils puissent permettre d'observer la persistance des perturbations après l'arrêt de l'exposition. Les effets pourraient varier selon les agonistes (différents agonistes synthétiques ou Δ -9-THC), les lignées de rat, l'exposition au début ou à la fin de l'adolescence, la durée de l'exposition, la variabilité des doses (limitant l'induction d'une tolérance) et le sexe.

L'exposition à l'agoniste WIN 55,212-2 à l'adolescence, mais non à l'âge adulte, entraîne une altération de la mémoire de reconnaissance (Schneider et Koch, 2002), une altération de la mémoire à court terme et de la mémoire de travail spatiale (O'Shea et coll., 2006 ; Renard et coll., 2013). Ces perturbations ne sont pas retrouvées suite à une exposition chronique chez l'adulte. L'administration de Δ -9-THC à des rats femelles pendant l'adolescence entraîne un profil comportemental « dépressif », associé à une altération de la mémoire de travail spatiale à l'âge adulte qui est corrélée à une baisse de l'activité synaptique dans le cortex frontal (Rubino et coll., 2009). L'ensemble des travaux confirme aujourd'hui le fait que l'exposition au cours de l'adolescence altère la mémoire à l'âge adulte, après l'arrêt de l'exposition (pour revue : Rubino et Parolaro, 2013).

220 Au total, les travaux chez l'animal permettent de démontrer que l'adolescence est une période critique pour l'induction par le cannabis d'effets

délétères persistant à long terme. En outre, les déficits cognitifs induits sont plus durables et/ou plus marqués chez le rat adolescent et notamment au début de l'adolescence par rapport au rat adulte (pour revue : Schweinsburg et coll., 2008). Chez l'animal, l'administration chronique de Δ -9-THC est neurotoxique, notamment dans les régions riches en récepteurs cannabinoïdes, en particulier dans l'hippocampe, centre de la mémoire (pour revue : Solowij et coll., 2012). Les troubles de la mémoire chez le rat en période d'adolescence s'accompagnent d'une réduction du nombre et de la longueur des dendrites dans l'hippocampe et l'amygdale, anomalies plus marquées chez les rats adolescents qu'adultes (Solowij et coll., 2012).

Troubles cognitifs induits par une prise unique chez l'Homme

Les troubles induits à court terme lors d'une exposition au cannabis reflètent la localisation des récepteurs cannabinoïdes de type 1, particulièrement concentrés dans le système limbique (hippocampe, amygdale) et le cervelet. Ces troubles sont observés dès les premières prises et même lors d'une consommation unique, et sont perçus par les consommateurs (Morvan et coll., 2009).

Chez le volontaire sain, le cannabis induit dans les 6 heures suivant sa consommation des troubles de l'attention et des troubles de la mémoire, en particulier de la mémoire de travail (pour revue : Crean et coll., 2011). Les protocoles expérimentaux chez des volontaires sains en double aveugle contre placebo, ont permis de démontrer l'influence de l'administration par voie orale ou intraveineuse de Δ -9-THC, sur les fonctions cognitives. Le Δ -9-THC administré par voie intraveineuse, à des doses de 2,5 ou 5 mg (correspondant à des joints contenant 1 à 3,5 % de Δ -9-THC), induit des troubles de la mémoire de travail et de la fluence verbale chez des sujets âgés en moyenne de 29 ans (D'Souza et coll., 2004). Ces résultats ont été répliqués pour la dose de 2,5 mg de Δ -9-THC par voie intraveineuse chez des volontaires sains âgés en moyenne de 28 ans (Morrison et coll., 2009) et dans l'étude *Pharmacological Imaging of the Cannabinoid System Study*, chez des volontaires sains âgés en moyenne de 21 ans, recevant du Δ -9-THC par inhalation (Bossong et coll., 2012). De plus, l'administration orale de 2,5 mg de Δ -9-THC induit une altération de l'onde P300, mesure électrophysiologique objective reflétant une perturbation de l'allocation attentionnelle (Roser et coll., 2008).

Par ailleurs, la consommation de cannabis entraîne un ralentissement du temps de réaction et des troubles des fonctions exécutives, en particulier des troubles de la planification et de la prise de décision, évaluées par différents tests tels que le *Rey Auditory Verbal Learning Task* (RAVLT), le *Digit Span* et le *Baddeley Reasoning Task* (D'Souza et coll., 2004 ; Weinstein et coll., 2008 ; Morrison et coll., 2009).

Troubles cognitifs induits par une consommation chronique chez l'Homme

La consommation régulière, qu'elle réponde ou non aux critères d'abus ou de dépendance, entraîne des perturbations cognitives durables. L'importance de ces perturbations dépend de la quantité de cannabis consommée, de la durée d'exposition mais aussi de l'âge : l'exposition au cannabis au cours de l'adolescence entraîne des perturbations différentes, plus marquées et surtout durables voire persistantes après l'arrêt. Or l'adolescence est une phase de maturation cognitive, émotionnelle et sociale qui permet au jeune individu d'acquérir les compétences physiques et intellectuelles qui lui seront nécessaires dans sa vie d'adulte, par le biais d'un remodelage important de la connectivité et des circuits neuronaux d'intégration.

Troubles de l'attention et de la mémoire de travail

Dans de nombreuses études cas-témoins chez l'Homme adulte, la consommation chronique (au moins une fois par semaine sur une période minimale de trois ans) de cannabis est significativement associée à des troubles cognitifs, avec en particulier des troubles de l'attention (Pope et coll., 2001 ; Solowij 2002 ; Messinis et coll., 2006 ; Solowij et Battisti, 2008 ; Crean et coll., 2011), de la mémoire de travail (Pope et coll., 2001 ; Honarmand et coll., 2011 ; Tait et coll., 2011), de la mémoire prospective (Montgomery et coll., 2012) et de la mémoire épisodique avec des altérations de l'encodage, du stockage et du rappel des informations (Solowij et Battisti, 2008) ainsi qu'à des troubles du traitement de l'information nécessaire aux prises de décision (Millsaps et coll., 1994 ; Jacobsen et coll., 2004 ; Schweinsburg et coll., 2005 ; Harvey et coll., 2007 ; Lane et coll., 2007 ; Sevy et coll., 2008 ; Roser et coll., 2009 ; Shannon et coll., 2010 ; Hanson et coll., 2010 ; Solowij et coll., 2011). Une méta-analyse de 11 études a retrouvé des troubles modérés de la mémoire et de l'apprentissage (Grant et coll., 2003).

Ces troubles cognitifs sont liés à la dose, à la fréquence de la consommation, à la durée d'exposition et à la précocité de la première consommation, surtout avant l'âge de 15 ans (pour revue : Schweinsburg et coll., 2008 ; Solowij et Battisti, 2008 ; Crean et coll., 2011). Ils sont aussi liés aux taux les plus élevés de Δ -9-THC, alors que le cannabis contenant des taux élevés de cannabidiol (autre substance cannabinoïde psychoactive contenue dans le cannabis) limiterait les effets délétères du Δ -9-THC (Morgan et coll., 2010).

Dans une étude longitudinale chez des sujets évalués à l'âge de 16 ans puis à l'âge de 24 ans, la consommation de cannabis favorisait les troubles de l'attention et de la mémoire, avec un effet-dose (Tapert et coll., 2002). Cependant, dans une étude d'imagerie fonctionnelle en IRMf, les consommateurs de cannabis (âgés entre 13 et 19 ans) ne présentaient pas plus de troubles de la mémoire de travail que les sujets témoins, mais au prix d'une hyperactivation

compensatrice des régions cérébrales préfrontales (Jager et coll., 2010), hyperactivation déjà observée dans des études similaires chez l'adulte (pour revue : Schweinsburg et coll., 2008).

Troubles des fonctions exécutives

Dans les études cas-témoins, la consommation régulière de cannabis est associée à des troubles des fonctions exécutives (planification, capacités adaptatives, capacités d'établir des priorités, flexibilité mentale, résolution de problèmes, capacités créatrices), évaluées par exemple à l'aide du *Wisconsin card sorting test* (Bolla et coll., 2002 ; Weinstein et coll., 2008 ; Pattij et coll., 2008 ; Honarmand et coll., 2011 ; Montgomery et coll., 2012 ; Grant et coll., 2012), y compris dans une étude chez les adolescents (Lane et coll., 2007). Les troubles des fonctions exécutives peuvent entraîner une gêne dans les activités quotidiennes (Fisk et Montgomery, 2008 ; Honarmand et coll., 2011 ; Montgomery et coll., 2012). La consommation régulière de cannabis induit notamment des altérations des performances psychomotrices (Roser et coll., 2009). Les cannabinoïdes interfèrent également avec l'estimation du temps, indispensable dans l'adaptation à l'environnement (Pattij et coll., 2008). Les résultats sont plus contrastés concernant la fluence verbale, les capacités d'abstraction, la prise de décision et la prise de risque, de même que sur les mesures de l'inhibition (Crane et coll., 2013).

Les différences de résultats selon les études peuvent s'expliquer par la diversité des outils utilisés (mesures ou tests), par l'hétérogénéité des populations étudiées, des quantités de Δ -9-THC administrées, ou par l'existence de consommation d'autres toxiques. L'alcool, la méthamphétamine ou la nicotine peuvent notamment majorer ou masquer les altérations cognitives induites par le cannabis (Schweinsburg et coll., 2008 ; Crane 2013).

Il faut toutefois souligner que les troubles des fonctions exécutives ont été mis en évidence dans des populations de sujets non consommateurs d'autres drogues et ne présentant pas de troubles psychiatriques associés, limitant les possibles biais et renforçant la valeur des résultats (Grant et coll., 2012).

Les troubles des fonctions exécutives sont d'autant plus marqués que la consommation est importante et régulière : une étude a notamment constaté davantage de troubles des fonctions exécutives à J0, avec un effet-dose estimé par le dosage urinaire du THC-COOH, métabolite du Δ -9-THC, dans une population d'adultes (âge : 30-55 ans, n=63), fumeurs réguliers de cannabis (au moins 5 000 fois), par rapport à des consommateurs occasionnels (n=45) et à des sujets témoins (n=72) aux tests évaluant les fonctions exécutives tels que le *Stroop Test* et le *Wisconsin Card Sorting Test* (Pope et coll., 2001). L'effet-dose, également évalué par des analyses toxicologiques urinaires, a été rapporté dans les études de Bolla et coll. (2002) et de Shannon et coll. (2010).

Les troubles cognitifs sont également d'autant plus marqués que la consommation est précoce, comme l'ont montré la *Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study* (cf. *infra*) et l'étude de Fontes et coll. dans laquelle les troubles cognitifs étaient plus sévères dans une population de sujets avec abus/dépendance au cannabis (âge moyen : 30 ans) et ayant commencé la consommation avant l'âge de 15 ans (Fontes et coll., 2011).

Chez les adolescents, dans plusieurs études cas-témoins, la consommation régulière de cannabis était également associée à des troubles des fonctions exécutives (pour revue : Medina et coll., 2007 ; Schweinsburg et coll., 2008).

Impact sur l'efficacité intellectuelle et troubles cognitifs à long terme

L'étude de cohorte *Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study* (appelée aussi *Dunedin Study*) a évalué le devenir de 1 037 sujets, nés en 1972 à Dunedin en Nouvelle Zélande (Meier et coll., 2012). Cette cohorte de naissance de référence avait pour objectif d'explorer les facteurs de risque des troubles somatiques et psychologiques survenant chez ces sujets. Le QI et les capacités cognitives des individus consommateurs dépendants au cannabis ont été comparés à ceux des sujets consommateurs réguliers (4 fois par semaine au moins), des consommateurs occasionnels et des non-consommateurs à l'aide du *Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised* (WISC-R), de la *Wechsler Adult Intelligence Scale-IV* (WAIS IV), du *Wechsler Memory Scale-III* (WMS-III), du *Trail-Making Test*, du *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB), et du *Rey Auditory Verbal Learning Test* (Meier et coll., 2012). Les sujets ont été évalués à l'âge de 13 ans, c'est-à-dire avant le début de la consommation de cannabis, puis à l'âge de 38 ans.

Les consommateurs de cannabis présentaient plus de troubles cognitifs que les sujets abstinents. De plus, les sujets dépendants au cannabis qui avaient débuté leur consommation avant l'âge de 18 ans présentaient en moyenne une baisse de 8 points au QI par rapport aux sujets qui avaient commencé leur consommation après 18 ans. La sévérité des troubles cognitifs à l'âge de 38 ans dépendait plus de la précocité de l'âge de début de la consommation que de la quantité cumulée consommée. Ces anomalies étaient indépendantes du niveau scolaire : la baisse de performance touchait de façon similaire les sujets ayant fait des études supérieures et ceux de niveaux moins élevés.

Un des intérêts de cette étude est que les troubles cognitifs associés à la consommation de cannabis ne peuvent pas être imputés à d'éventuels déficits neurocognitifs prémorbides, systématiquement évalués à l'âge de 13 ans, avant le début de la consommation de cannabis. D'autre part, les résultats étaient indépendants de biais potentiels tels que la consommation récente de cannabis, la consommation d'alcool ou de drogues « dures », la dépendance au tabac ou l'existence de troubles schizophréniques.

Évolution des troubles cognitifs après sevrage

Deux revues de la littérature ont conclu que les troubles attentionnels et les troubles de la mémoire de travail chez les adultes consommateurs réguliers de cannabis avaient tendance à disparaître dans le mois suivant l'arrêt de la consommation (Crean et coll., 2011 ; Crane et coll., 2013). Une méta-analyse de 13 études ayant évalué la persistance des troubles cognitifs après sevrage a conclu à l'absence de troubles cognitifs globaux résiduels au-delà de 25 jours d'abstinence (Schreiner et Dunn, 2012). Dans l'étude de Shanon et coll. (2010), les sujets présentaient toujours des anomalies après sept jours de sevrage, mais celles-ci avaient disparu après 28 jours de sevrage. Dans une revue de la littérature, les altérations de la mémoire épisodique induites par la consommation de cannabis pouvaient persister après trois semaines de sevrage selon la plupart des études (Crane et coll., 2013). En revanche, certaines études ont rapporté la persistance d'altérations des mémoires sémantique et procédurale (Jager et coll., 2006 ; pour revue : Crean et coll., 2011).

Les études chez les adolescents suggèrent que les troubles de la mémoire persisteraient quatre à six semaines après le sevrage, donc plus longtemps que chez les sujets adultes (pour revue : Schweinsburg et coll., 2008). Dans une étude longitudinale sur des adolescents consommateurs réguliers de cannabis, âgés de 15 à 19 ans, suivis pendant trois semaines après sevrage, les troubles de la mémoire de travail s'amélioraient, tandis que des troubles attentionnels persistaient (Hanson et coll., 2010).

Cependant, notamment selon les études les plus récentes, des troubles subtils de planification et de prise de décision peuvent persister au-delà de 3-4 semaines de sevrage (Crean et coll., 2011 ; Crane et coll., 2013). Une étude spécifique chez des adolescents âgés de 16 à 18 ans, consommateurs réguliers de cannabis, sans comorbidités psychiatriques ni comorbidités d'abus d'alcool évalués notamment par les tests *Trail Making*, *California Verbal Learning Test-II*, *Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition*, *Digit Span backwards score*, *Wechsler Memory Scale-Third Edition*, *Rey Complex Figure*, a ainsi retrouvé après un mois d'abstinence la persistance de troubles de l'attention, de la mémoire verbale et de la planification (Medina et coll., 2007). Il faut souligner que dans une étude longitudinale sur une période de huit ans, les consommateurs âgés de 20 à 24 ans ayant arrêté leur consommation avaient de meilleures performances de la mémoire immédiate que les sujets toujours usagers (Tait et coll., 2011).

Les différences des résultats entre les études évaluant le devenir des troubles cognitifs après sevrage, semblent liées à la durée d'abstinence, à l'âge d'arrêt de la consommation, à la durée de consommation, à la précocité de la consommation, en particulier avant l'âge de 15 ans et à la nature prospective ou non des études (Schweinsburg et coll., 2008 ; Crean et coll., 2011 ; Solowij et coll., 2011).

La précocité de la consommation apparaît comme un facteur déterminant : dans l'étude longitudinale *Dunedin Study*, les consommateurs précoces (consommation de cannabis avant l'âge de 18 ans) ne récupéraient pas complètement leurs fonctions cognitives après l'arrêt de la consommation, même après un arrêt d'au moins un an (Meier et coll., 2012). Une autre étude évaluant le devenir des troubles cognitifs a constaté que 28 jours après l'arrêt de la consommation, les consommateurs adultes qui avaient commencé la consommation de cannabis avant l'âge de 17 ans présentaient des troubles cognitifs résiduels alors que ceux qui avaient commencé la consommation après l'âge de 17 ans ne se distinguaient pas des témoins (Pope et coll., 2003).

Un autre facteur important est le niveau de la consommation. Les études qui ont montré des altérations résiduelles sur les fonctions exécutives sont celles qui ont évalué les sujets qui avaient consommé les plus grosses quantités de cannabis et pendant le plus longtemps (Bolla et coll., 2002 ; Crean et coll., 2011), y compris chez les adolescents (Medina et coll., 2007).

Effets addictogènes

Critères et caractéristiques de la dépendance au cannabis

Critères diagnostiques, DSM-IV, DSM-5

Comme pour les autres substances psychoactives, la classification DSM-IV, de l'*American Psychiatric Association*, est la plus utilisée dans les recherches récentes pour définir la dépendance au cannabis (tableau 8.I). Quelques études utilisent la définition de la dépendance issue de la classification CIM-10 de l'OMS. Les études plus anciennes utilisent le DSM-III-R, le DSM-III, la CIM-9 ou la CIM-8.

La tolérance et le sevrage, critères nécessaires dans les classifications les plus anciennes, ne le sont plus dans les classifications les plus récentes, ce qui fait que certains sujets peuvent être considérés comme dépendants s'ils remplissent au moins trois critères comme, par exemple, la présence d'envie irrésistible, de temps important passé à consommer ou à récupérer des effets et l'abandon d'activités au profit de la consommation (tableau 8.I). En pratique, l'existence très fréquente de *craving* pour la substance chez les sujets dépendants au cannabis a plaidé pour le retenir comme critère dans le DSM-5⁹⁰ (tableau 8.II).

90. <http://www.dsm5.org/ProposedRevisions/Pages/proposedrevision.aspx?rid=430>; dernier accès en avril 2013.

Tableau 8.I : Définitions de la dépendance d'après le DSM-IV (APA, 1994)

Au moins 3 des manifestations, à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois

- 1) Tolérance, définie par l'un des symptômes :
 - a. Besoin de quantités plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré
 - b. Effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même quantité de substance
- 2) Manifestations de sevrage : a ou b :
 - a. Développement d'un syndrome spécifique dû à l'arrêt (ou à la réduction) de l'utilisation prolongée ou massive de la substance qui cause une souffrance significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel (ou autre)
 - b. Consommation pour diminuer les symptômes de sevrage
- 3) La substance est prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu
- 4) Désir persistant, ou efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance
- 5) Beaucoup de temps passé pour obtenir la substance, à utiliser le produit ou à récupérer de ses effets
- 6) Activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance
- 7) Utilisation de la substance poursuivie malgré des problèmes psychologiques ou physiques persistants susceptibles d'avoir été causés ou exacerbés par la substance

Tableau 8.II : Définitions des troubles liés au cannabis d'après le DSM-5 (traduction A. Dervaux, 2013)

Usage problématique de cannabis entraînant au moins 2 des manifestations, à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois :

1. Le cannabis est souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu
2. Désir persistant, ou efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'usage de cannabis
3. Beaucoup de temps passé pour obtenir du cannabis, à utiliser le produit ou à récupérer de ses effets
4. *Craving*, ou désir irrésistible de consommer du cannabis
5. Difficultés à remplir ses obligations professionnelles, scolaires ou familiales à cause de la consommation répétée de cannabis
6. Utilisation de cannabis poursuivie malgré des problèmes relationnels ou sociaux persistants ou récurrents susceptibles d'avoir été causés ou exacerbés par le cannabis
7. Activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes abandonnées ou réduites à cause de l'usage de cannabis
8. Consommation répétée de cannabis dans des situations potentiellement dangereuses
9. Usage de cannabis poursuivi malgré des problèmes psychologiques ou physiques persistants ou récurrents susceptibles d'avoir été causés ou exacerbés par la substance
10. Tolérance, définie par l'un des symptômes :
 - a. Besoin de quantités notablement plus fortes de cannabis pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré
 - b. Effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même quantité de cannabis
11. Manifestations de sevrage :
 - a. Syndrome de sevrage spécifique au cannabis
 - b. Le cannabis est pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage

Troubles liés à la consommation de cannabis de sévérité légère : présence de 2 à 3 symptômes

Troubles liés à la consommation de cannabis de sévérité moyenne : présence de 4 à 5 symptômes

Troubles liés à la consommation de cannabis sévères : présence de 6 symptômes ou plus

Caractéristiques

Le syndrome de sevrage, décrit au début des années 2000, a été confirmé par de nombreuses études, notamment l'étude NESARC, évaluant la fréquence de symptômes de sevrage chez des consommateurs de cannabis (Levin et coll., 2010). Le syndrome de sevrage au cannabis est caractérisé principalement par des troubles du sommeil, une irritabilité, une humeur dysphorique et un *craving* intense (Budney et coll., 2001, 2004 et 2008 ; Copersino et coll., 2006 ; Agrawal et coll., 2008 ; Hasin et coll., 2008 ; Preuss et coll., 2010 ; Copersino et coll., 2010 ; Allsop et coll., 2011 ; Gorelick et coll., 2012), y compris dans une population d'adolescents suivis dans des services d'addictologie (n=214) (Chung et coll., 2008).

Ces symptômes apparaissent dans les 24 heures après l'arrêt de la consommation, atteignent un pic maximal entre les 3^e et 7^e jours et disparaissent en trois à quatre semaines (Dervaux et Laqueille, 2012). Le syndrome de sevrage survient surtout chez les patients les plus sévèrement dépendants et a été inclus dans le DSM-5 (*American Psychiatric Association*) (tableau 8.III).

Tableau 8.III : Critères de sevrage au cannabis du DSM-5 (traduction A. Dervaux 2012)

-
- A. Arrêt d'une utilisation de cannabis qui a été massive et prolongée
- B. Au moins trois des manifestations suivantes se développant dans les sept jours suivant le critère A :
1. Irritabilité, colère ou agressivité
 2. Nervosité ou anxiété
 3. Troubles du sommeil (Insomnie, rêves déplaisants)
 4. Appétit diminué ou perte de poids
 5. Agitation
 6. Humeur dépressive
 7. Au moins un des symptômes physiques suivants, entraînant une souffrance cliniquement significative : douleurs abdominales, tremblements, sueurs, fièvre, frissons, céphalées
- C. Les symptômes du critère B causent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
- D. Ces symptômes ne sont pas dus à une affection médicale générale et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental.
-

D'après une étude menée chez 3 641 sujets âgés de 17 à 19 ans, participant à l'enquête Escapad, les catégories diagnostiques d'abus et dépendance du DSM-IV auraient une validité moins bonne à l'adolescence qu'à l'âge adulte (Piontek et coll., 2011). Ces deux catégories ont disparu dans le DSM-5.

Une morbidité psychiatrique est plus fréquemment observée chez les adolescents dépendants au cannabis qu'en population générale et que parmi les consommateurs non dépendants :

- la fréquence des comorbidités psychiatriques, principalement des troubles de l'humeur et des troubles anxieux, augmente avec la sévérité de l'addiction : 29 % dans l'usage occasionnel de cannabis, 46 % dans l'abus, 83 % dans la dépendance dans une étude portant sur 133 sujets (Troisi et coll., 1998) ;

- dans une étude cas-témoins, les patients suivis dans des services de psychiatrie pour dépendance au cannabis avaient davantage de risque de présenter des troubles psychiatriques par rapport à la population générale, en particulier de schizophrénie (OR=7,9 ; IC 95 % [6,1-10,2]), de troubles bipolaires (OR=4,9 ; IC 95 % [2,8-8,5]), de troubles de la personnalité (OR=17,3 ; IC 95 % [14,5-20,5]) (Arendt et coll., 2007) ;
- dans une autre étude cas-témoins portant sur 521 sujets âgés de 18 à 30 ans, les troubles psychiatriques étaient plus fréquents parmi les patients dépendants au cannabis qu'en population générale, alors que les consommateurs réguliers, non dépendants, ne se distinguaient pas de la population générale (van der Pol et coll., 2013).

Potentiel addictif du cannabis

D'après l'étude *National Household Survey on Drug Abuse* (NHSDA), environ 4 % des sujets qui ont expérimenté le cannabis au moins une fois deviennent dépendants dans les 12 mois suivant l'expérimentation (Chen et coll., 2005). Le risque était augmenté chez les sujets qui avaient consommé le plus précocement (Chen et coll., 2005).

Facteurs favorisant la dépendance

Plusieurs facteurs favorisent la dépendance au cannabis. La précocité de la consommation est prédictive de dépendance ultérieure comme l'ont montré plusieurs études longitudinales telles que les études NHSDA (n=3 352) (Chen et coll., 2005), *Family Study of alcoholism* (Ehlers et coll., 2010), *Victorian Adolescent Cohort Study* (Australie), sur 1 943 adolescents (Swift et coll., 2008). D'autres facteurs de risque ont été mis en évidence, en particulier la pression des pairs, l'existence de difficultés scolaires et l'existence de comportements délinquants, d'après une étude longitudinale de plus de 13 000 sujets âgés de 11 à 21 ans (Van den Bree et coll., 2005), l'existence de maltraitances ou d'abus sexuels dans l'enfance (Duncan et coll., 2008), des facteurs sociaux et économiques (Hayatbakhsh et coll., 2009) et les effets subjectifs positifs ressentis lors des premières prises (« se sentir content », « se sentir relaxé », « rire »...) (Le Strat et coll., 2009).

Les études d'épidémiologie génétique, en particulier les études d'agrégation familiale et les études de jumeaux, ont estimé l'héritabilité de la dépendance au cannabis entre 50 et 59 % (Kendler et coll., 2000 ; Merikangas et coll., 2009 ; Verweij et coll., 2010). Ces facteurs de risque peuvent être spécifiques au cannabis ou communs à l'ensemble des addictions (Ehlers et coll., 2010 ; Verweij et coll., 2010).

Prévalence de la dépendance au cannabis

À ce jour, il n'y a pas en France d'étude menée sur l'évaluation de la prévalence de la dépendance au cannabis. Cependant, cette dépendance (au sens du DSM-IV) a été estimée à 6,5 % chez les jeunes de 17 ans (7,9 % parmi les garçons et 5,0 % parmi les filles) à l'occasion de l'étude de validation du CAST (*Cannabis Abuse Screening Test*) menée dans Escapad (Enquête sur la santé et les consommations réalisée lors de la Journée Défense et Citoyenneté) en 2008 (Legleye et coll., 2011).

Dans une revue de 14 études européennes, la prévalence de la dépendance au cannabis (critères CIM-10) a été estimée à 1 % de la population générale entre 15 et 64 ans au cours de l'année 2010 (Wittchen, 2011). La dépendance au cannabis est aussi relativement fréquente aux États-Unis : en population générale adulte, elle est de 1,3 % sur la vie entière et de 0,3 % dans les 12 mois précédant l'étude, selon l'étude *National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions* (NESARC) (Stinson et coll., 2006). Dans l'étude épidémiologique américaine *National Comorbidity Survey-Adolescent Supplement* (NCS-A) portant sur 10 123 sujets âgés de 13 à 18 ans, la prévalence vie entière de la dépendance aux drogues illicites, principalement au cannabis (critères DSM-IV), était de 1,8 % (1,0 % dans la tranche d'âge 13-14 ans, 1,6 % dans la tranche d'âge 15-16 ans, 3,7 % dans la tranche d'âge 17-18 ans) (Swendsen et coll., 2012).

En Australie, la tranche d'âge 16-24 ans est celle où la prévalence de l'abus et dépendance est la plus élevée (2,4 % dans les 12 mois précédant l'étude) (Teesson et coll., 2012).

Dans une étude épidémiologique allemande, l'incidence de la dépendance au cannabis (critères DSM-IV) était de 0,6 % (IC 95 % [0,28-1,41]) dans la tranche d'âge 14-17 ans et de 1,7 % (IC 95 % [1,12-2,66]) dans la tranche d'âge 18-24 ans (Von Sydow et coll., 2001).

L'âge de début de la dépendance est précoce, en moyenne à l'âge de 19 ans environ (Stinson et coll., 2006 ; Copeland et coll., 2013). Elle est plus fréquente chez le sexe masculin (OR=2,2 ; IC 95 % [1,72-2,74]) (Stinson et coll., 2006).

Autres addictions associées

La dépendance au cannabis est fréquemment associée à d'autres addictions, en particulier à des conduites d'alcoolisation et presque toujours à la consommation de tabac.

Dépendance tabagique

230 Le cannabis est consommé principalement (quatre fois sur cinq) sous forme de joints, associant tabac et cannabis (*mulling*) (Bélangier et coll., 2011). En

France, 99 % des patients consultant pour dépendance au cannabis sont aussi des consommateurs de tabac (Dervaux et coll., 2011). Les consommateurs se décrivant comme « non-fumeur de cigarettes » utilisent en réalité du tabac mélangé au cannabis (Bélangier et coll., 2011). Le tabagisme est sous-évalué par les soignants et les consommateurs de cannabis. Dans une étude chez des adolescents et jeunes adultes, le nombre moyen de cigarettes fumées et le taux de cotinine moyen (reflet de la dépendance tabagique) étaient plus élevés dans un groupe de fumeurs de cannabis/tabac que dans un groupe de fumeurs de tabac uniquement (Flatz et coll., 2013).

La précocité de la consommation de cannabis augmente le risque de dépendance tabagique (Agrawal et coll., 2008).

Dans les pays où la consommation de cannabis est moins fréquemment associée au tabac, comme aux États-Unis, les rechutes de consommation de cannabis sont plus sévères et plus fréquentes chez les consommateurs des deux substances d'après plusieurs études (Moore et Budney, 2001 ; Haney et coll., 2013) et une revue de la littérature (Peters et coll., 2012).

Les risques liés à la consommation de tabac s'ajoutent à ceux associés au cannabis (Agrawal et coll., 2012 ; Rooke et coll., 2013).

Alcoolodépendance

La consommation, l'abus et la dépendance à l'alcool sont fréquents chez les sujets dépendants au cannabis (OR=3,6) dans l'étude australienne de Teesson (2012).

Dans une population d'adolescents danois, la précocité de la consommation de cannabis était associée à la consommation d'alcool sous forme de *binge drinking* (Wium-Andersen et coll., 2010).

Là encore, les risques liés à la consommation d'alcool s'ajoutent à ceux associés au cannabis, notamment lors de la conduite automobile (Bramness et coll., 2010) et sont maximaux lors de la consommation quotidienne des deux produits (Harrington et coll., 2012). Sur le plan neurobiologique, le Δ -9-THC renforce les propriétés apoptotiques de l'alcool (pour revue : Bava et Tapert, 2010).

Risque de consommation d'autres substances illicites

Dans une étude de jumeaux vétérans du Vietnam consommateurs de cannabis (n=293), les sujets ayant commencé à consommer précocement du cannabis présentaient un risque plus élevé de développer ultérieurement un abus/une dépendance à d'autres drogues (OR : 2,02-2,13) (Grant et coll., 2010).

Dans une étude portant sur 3 824 jumeaux, la consommation de cannabis était associée avec la consommation d'autres drogues illicites (Lynskey et coll., 2012). Le risque était augmenté chez les sujets qui avaient commencé à consommer du cannabis avant l'âge de 16 ans.

Dans une autre étude de jumeaux (n=311), âgés en moyenne de 30 ans, les sujets qui avaient commencé leur consommation de cannabis avant l'âge de 17 ans, présentaient un risque plus élevé de dépendance à la cocaïne (OR=3,98 ; IC 95 % [1,33-9,17]) et de dépendance aux opiacés (OR=3,67 ; IC 95 % [1,02-13,14]) par rapport aux sujets n'ayant pas consommé de cannabis avant cet âge (Lynskey et coll., 2003). Les auteurs ont conclu que l'environnement de la consommation de cannabis favorisait aussi l'accès et la consommation d'autres drogues.

Dans l'étude longitudinale *Christchurch Health and Development Study*, la consommation de cannabis entre 16 et 25 ans était le facteur de risque le plus important de consommation, d'abus et de dépendance aux autres drogues illicites, avant d'autres facteurs, notamment l'usage parental de drogues illicites, le sexe masculin, la recherche de nouveauté et le trouble des conduites (Fergusson et coll., 2006 et 2008).

Dans une étude de cohorte australienne de 1 756 adolescents suivis pendant 13 ans, les consommateurs réguliers de cannabis (au moins une fois par semaine) avaient trois à quatre fois plus de risque de consommer d'autres drogues illicites (Swift et coll., 2012).

Troubles psychiatriques induits par le cannabis

Troubles psychiatriques pouvant survenir après une intoxication aiguë

Attaques de panique

La consommation de cannabis peut induire des états d'angoisse aiguë type attaque de panique, parfois aggravés par des sensations corporelles déformées. L'évolution est spontanément favorable avec l'élimination du Δ -9-THC (Laqueille et Dervaux, 2009).

Effets psychotomimétiques du cannabis

Les symptômes psychotiques induits par la consommation de cannabis, notamment idées de persécution, ou d'hostilité de l'entourage sont de constatation clinique fréquente (Dervaux et Laqueille, 2012). Dans une revue systématique, leur fréquence lors de la consommation de cannabis, chez des sujets indemnes de pathologie psychotique, était évaluée à 15 % environ (Johns et coll., 2001).

Dans plusieurs études, menées notamment dans des populations non cliniques, en particulier en milieu étudiant, la consommation de cannabis pouvait induire des symptômes psychotiques positifs⁹¹, c'est-à-dire idées délirantes de persécution ou de mégalomanie, déformations perceptuelles, hallucinations... (Verdoux et coll., 2003 ; Morvan et coll., 2009 ; Ruiz-Veguilla et coll., 2013 ; Krebs et coll., 2014), en particulier des idées délirantes de mécanisme interprétatif à thèmes de persécution, de suspicion et/ou de grandeur, par exemple, l'impression d'être surveillé ou épié, l'impression qu'on lit dans leurs pensées, la suspicion à l'égard des personnes de l'entourage (« effet parano »).

Deux études chez des volontaires sains, évaluant les effets du Δ -9-THC, administré par voie intraveineuse en double aveugle contre placebo, à des doses de 2,5 et 5 mg, ont retrouvé que le Δ -9-THC induisait des symptômes psychotiques positifs, confirmant les données des études cliniques (D'Souza et coll., 2004 et 2009 ; Morrison et coll., 2009).

Les effets psychotomimétiques sont plus marqués lorsque les sujets sont vulnérables à la psychose, comme observé dans une étude portant sur des étudiants chez qui la vulnérabilité à la psychose était évaluée à l'aide de la *Community Assessment of Psychic Experiences* (CAPE) et du *Mini-International Neuropsychiatric Interview* (MINI) (Verdoux et coll., 2003). Leur présence pourrait également dépendre de facteurs génétiques, notamment de polymorphismes du récepteur des cannabinoïdes de type 1 (CNR1) soulignant l'existence d'une variabilité intrinsèque dans la réaction au cannabis qui peut se manifester dès les premières expositions (Krebs et coll., 2014). Les autres symptômes induits par la consommation de cannabis sont des sensations de dépersonnalisation/déréalisation, une désorganisation conceptuelle, des illusions (perceptions déformées), plus rarement des hallucinations, en particulier visuelles et des déformations de l'image du corps.

Les symptômes psychotiques induits par la consommation de cannabis apparaissent une heure à une heure 30 après le début de la consommation, diminuent après deux à quatre heures et disparaissent spontanément dans les 12 à 24 heures, exceptionnellement sur des durées plus longues (Favrat et coll., 2005 ; D'Souza et coll., 2009). Dans certaines études, les symptômes psychotiques évoluaient parallèlement aux taux plasmatiques de Δ -9-THC (Favrat et coll., 2005 ; D'Souza et coll., 2009).

Dans une étude nord-américaine, la fréquence des symptômes psychotiques augmente avec le niveau de consommation du cannabis : 12 % chez les usagers occasionnels, 45 % chez les sujets abuseurs, 49 % chez les sujets faiblement dépendants, 80 % chez les sujets moyennement ou sévèrement dépendants (Smith et coll., 2009). D'autres études vont également dans ce sens et de

91. Les symptômes positifs correspondent à un gain de fonction par rapport au fonctionnement cérébral habituel. Ils comprennent par exemple le délire, les hallucinations...

telles observations seraient en lien avec le phénomène de sensibilisation pharmacologique (Ruiz-Veguilla et coll., 2013).

Troubles psychotiques (pharmacopsychoses)

Quand les effets psychotomimétiques induits par le cannabis durent plusieurs jours ou plusieurs semaines après l'intoxication, ils correspondent aux troubles psychotiques décrits dans les classifications internationales (DSM-IV, CIM-10), appelés auparavant pharmacopsychoses. Ceux-ci sont beaucoup plus rares que les symptômes psychotiques observés lors de l'intoxication et surviennent chez des sujets sans symptômes psychotiques préalables (D'Souza et coll., 2009 ; Laqueille et Dervaux, 2009). Selon les classifications, la durée des troubles est différente : au maximum un mois dans le DSM-IV et six mois dans la CIM-10. Au-delà, les troubles psychotiques induits par le cannabis sont difficiles à distinguer d'un processus de schizophrénie débutante, beaucoup de signes cliniques étant communs aux deux types de troubles.

Troubles psychiatriques induits par une consommation régulière

La survenue de troubles mentaux est plus fréquente chez les sujets dépendants par rapport aux consommateurs réguliers non dépendants, comme l'a suggéré une étude sur 521 consommateurs réguliers de cannabis âgés de 18 à 30 ans, dont 252 étaient dépendants selon les critères DSM-IV (van der Pol et coll., 2013).

Troubles dépressifs

Les résultats des études évaluant la consommation de cannabis comme facteur de risque de troubles dépressifs sont contrastés. Certaines études, mais pas toutes, ont trouvé une association entre consommation de cannabis et augmentation de la fréquence ultérieure de troubles dépressifs.

Dans l'étude de cohorte *Epidemiologic Catchment Area* (ECA), comprenant 1 920 sujets, évalués à deux ans d'intervalle, les sujets présentant un abus de cannabis (critères DSM-III) avaient un risque plus élevé de présenter des symptômes dépressifs (OR=4,49 ; IC 95 % [1, 51-13,26]) (Bovasso, 2001).

Dans l'étude *National Comorbidity Survey*, sur près de 7 000 sujets, les consommateurs de cannabis avaient 1,6 fois plus de risque de présenter un épisode dépressif majeur (IC 95 % [1,1-2,2]) par rapport aux non consommateurs, même après ajustement sur des facteurs confondants tels que l'âge, le sexe, la consommation journalière de tabac et la dépendance à l'alcool (Chen et coll., 2002).

Dans l'étude longitudinale *Christchurch Health and Development Study*, le risque de dépression augmente chez les consommateurs de cannabis entre l'âge de 14 ans et l'âge de 21 ans (par exemple, pour les consommateurs mensuels : OR=1,4 ; IC 95 % [1,0-2,7]) (Fergusson et coll., 2002).

Dans l'étude longitudinale néerlandaise *Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study* (NEMESIS) sur 3 881 sujets adultes suivis pendant 3 ans, la fréquence de troubles dépressifs était plus élevée à l'issue de l'étude (OR=1,62 ; IC 95 % [1,06-2,48]) (van Laar et coll., 2007). Le risque était plus élevé chez les consommateurs réguliers (au moins une fois par semaine), mais pas chez les consommateurs occasionnels.

Dans une étude longitudinale australienne sur 3 239 sujets, suivis de la naissance à l'âge de 21 ans, la consommation régulière de cannabis avant l'âge de 15 ans était prédictive de survenue de dépression à l'âge de 21 ans (OR=3,4 ; IC 95 % [1,9-6,1]) (Hayatbakhsh et coll., 2007).

Dans une analyse de quatre études de cohortes, regroupant plus de 6 900 sujets, suivis longitudinalement de l'adolescence à l'âge de 30 ans et plus, le risque de dépression augmentait avec le niveau de la consommation, même en prenant en compte les biais possibles (Horwood et coll., 2012). Le risque était davantage augmenté chez les sujets les plus jeunes.

Dans l'étude *World Health Organization World Mental Health Survey Initiative* (2001-2005) sur 85 088 sujets issus de 17 pays, le risque de dépression était augmenté chez les sujets qui avaient débuté leur consommation de cannabis avant l'âge de 17 ans (RR=1,5 ; IC 95 % [1,4-1,7]), par rapport aux sujets qui avaient commencé après cet âge (de Graaf et coll., 2010).

Dans l'étude longitudinale canadienne *Adolescent Health Study* sur 976 sujets, âgés de 15-16 ans à l'entrée dans l'étude et suivis pendant deux ans, les consommateurs de cannabis présentaient un risque de dépression légèrement augmenté, y compris en tenant compte de la consommation d'alcool (OR=1,10 ; IC 95 % [1,01-1,19]) (Rasic et coll., 2013). Le risque était légèrement augmenté chez les sujets ayant consommé au moins à 10 reprises dans les 30 derniers jours précédant l'évaluation (Rasic et coll., 2013).

La dépression associée à la consommation de cannabis pourrait être liée à l'échec scolaire et professionnel et aux difficultés légales liées à la consommation, ainsi qu'à des facteurs génétiques communs qui restent à explorer (Marmorstein, 2011).

Toutefois, d'autres études n'ont pas constaté que la consommation de cannabis favorisait les troubles dépressifs.

L'étude longitudinale sur plus de 50 000 conscrits suédois suivis pendant 35 ans, n'a pas montré de risque plus élevé de dépression chez les sujets ayant consommé du cannabis (Manrique-Garcia et coll., 2012).

La *Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study* n'a pas mis en évidence de risque plus élevé de troubles dépressifs à l'âge de 26 ans chez les sujets ayant consommé du cannabis avant l'âge de 15 ans (Arseneault et coll., 2002).

Dans l'étude *Young in Norway Longitudinal Study* sur 2 033 sujets âgés de 12 à 16 ans suivis pendant 13 ans, la fréquence des troubles dépressifs n'était pas plus élevée à l'issue de l'étude (Pedersen, 2008). Il faut noter que seulement 5 % des sujets âgés de 16 ans avaient consommé du cannabis dans le mois précédant l'évaluation.

Une étude longitudinale australienne en population générale, sur 1 943 sujets, inclus à l'âge moyen de 15 ans, et suivis pendant 15 ans n'a pas constaté de fréquence plus élevée de troubles dépressifs à l'âge de 29 ans (Degenhardt et coll., 2013).

Une méta-analyse n'a pas pu conclure à un risque accru de dépression par la consommation de cannabis, en raison de la trop grande hétérogénéité des études et de trop nombreuses études avec de faibles effectifs, ne permettant pas de comparaisons (Moore et coll., 2007).

Ainsi, les relations entre consommation de cannabis et dépression sont moins nettes qu'avec les troubles cognitifs. L'augmentation du risque de dépression par le cannabis semble survenir chez les plus gros consommateurs et/ou ceux qui ont débuté la consommation précocement.

Suicidalité

Dans l'étude *Young in Norway Longitudinal Study* sur 2 033 sujets âgés de 12 à 16 ans suivis pendant 13 ans, la fréquence de tentatives de suicide était augmentée chez les consommateurs de cannabis (OR=2,9 ; IC 95 % [1,3-6,1]) (Pedersen, 2008).

L'étude longitudinale sur plus de 50 000 conscrits suédois a montré une association entre consommation de cannabis et fréquence ultérieure plus élevée de décès par suicide (OR=1,62 ; IC 95 % [1,28-2,07]) (Price et coll., 2009). Cependant, cette relation semble davantage liée aux problèmes psychologiques ou comportementaux retrouvés chez les consommateurs de cannabis qu'à la consommation elle-même, et disparaît si l'on ajuste les résultats en tenant compte des facteurs confondants (OR=0,88 ; IC 95 % [0,65-1,20] ; Price et coll., 2009).

D'autres études cas-témoins ont révélé une association entre consommation de cannabis et fréquence ultérieure plus élevée de tentatives de suicide ou de suicide (Chabrol et coll., 2008 ; Buckner et coll., 2012a).

Dans une étude de jumeaux, la dépendance au cannabis augmentait le risque d'idéation suicidaire et de tentatives de suicide, avec un risque augmenté chez les sujets qui avaient commencé leur consommation avant l'âge de 17 ans (Lynskey et coll., 2004).

236 Cependant, dans l'étude longitudinale canadienne *Adolescent Health Study* sur 976 sujets, âgés de 15-16 ans à l'entrée dans l'étude, suivis pendant deux ans,

le risque de tentatives de suicide chez les consommateurs de cannabis n'était pas augmenté (Rasic et coll., 2013).

Troubles anxieux

Dans plusieurs études longitudinales, menées en population générale ou chez des adolescents âgés de 15 ans (Degenhardt et coll., 2013) ou 16 ans (Zvolensky et coll., 2008), la consommation de cannabis était associée à une plus grande fréquence de troubles anxieux, en particulier d'attaques de panique, qui persistaient après prise en considération de facteurs confondants (consommation d'alcool et d'autres drogues notamment) (Zvolensky et coll., 2008 ; Degenhardt et coll., 2013). Le risque était doublé pour les plus gros consommateurs (Degenhardt et coll., 2013). Une autre étude longitudinale n'a pas retrouvé d'association (Windle et coll., 2004).

Dans les études trouvant un risque accru de troubles anxieux chez les consommateurs de cannabis, l'effet était modeste et deux revues de la littérature ont conclu que le risque n'était pas définitivement établi (Crippa et coll., 2009). Les troubles anxieux semblent plutôt préexister ; par exemple, dans l'étude NESARC, l'anxiété sociale avait débuté avant la dépendance au cannabis pour la majorité des sujets (Buckner et coll., 2012b).

Syndrome amotivationnel

Le syndrome amotivationnel des fumeurs réguliers de cannabis est caractérisé par l'anhédonie, le désintérêt, le détachement émotionnel, la perte de l'initiative, l'apragmatisme, la passivité, l'apathie, l'appauvrissement intellectuel et le retrait social (Laqueille et Dervaux, 2009). Il peut persister quelques semaines après le sevrage et régresse ensuite spontanément. Bien qu'il soit de constatation clinique fréquente, peu d'études ont évalué ce syndrome de façon systématique. Certains auteurs attribuent cette symptomatologie à une imprégnation continue par le cannabis (D'Souza et coll., 2009).

Autres troubles psychiatriques

Dans l'étude longitudinale *Christchurch Health and Development Study*, la relation initialement trouvée entre trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) et consommation de cannabis à l'âge de 25 ans, n'était plus significative lorsque les résultats étaient ajustés en fonction de la consommation d'autres drogues (Fergusson et Boden, 2008a). Une étude récente a retrouvé que les sujets présentant un TDAH associé à une consommation régulière de cannabis avant l'âge de 16 ans présentaient plus de troubles cognitifs, en particulier de troubles des fonctions exécutives que ceux qui avaient commencé après l'âge de 16 ans (Tamm et coll., 2013).

Le cannabis, facteur de risque de troubles psychotiques

En 1987, une première étude a montré un lien statistique entre exposition au cannabis et risque ultérieur de schizophrénie dans une large population de conscrits (Andreasson, 1987). Les résultats de cette étude, critiquée pour ses biais, ont été confirmés et affinés par plusieurs études épidémiologiques convergentes, des arguments cliniques et biologiques.

Études épidémiologiques en population générale

Neuf études longitudinales et deux méta-analyses ont montré que les sujets qui avaient fumé du cannabis avaient environ deux fois plus de risque de présenter ultérieurement des troubles psychotiques que les sujets non consommateurs (Henquet et coll., 2005 ; Moore et coll., 2007). Dans la méta-analyse de Moore et coll. (2007), le risque global est faible, mais significatif (OR=1,41 ; IC 95 % [1,20-1,65]), et traduit une grande hétérogénéité des situations cliniques.

L'augmentation du risque de troubles psychotiques après consommation de cannabis est influencée par plusieurs facteurs :

- une consommation avant l'âge de 15 ans. La précocité de la consommation à l'adolescence, période de vulnérabilité cérébrale, pourrait être le principal facteur de risque de survenue de troubles psychotiques après consommation de cannabis, comme l'ont montré la *Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study* (risque de troubles schizophréniformes à l'âge de 26 ans plus important chez les sujets ayant consommé avant l'âge de 15 ans par rapport aux sujets ayant commencé après 18 ans (OR=3,12 à l'âge de 15 ans *versus* 1,42 à l'âge de 18 ans) (Arseneault et coll., 2002) et la *Survey of High Impact Psychosis* (SHIP) (McGrath et coll., 2010 ; Stefanis et coll., 2013). Dans l'étude de Stefanis et coll. (Stefanis et coll., 2004), la corrélation entre consommation de cannabis et l'existence de symptômes psychotiques prodromiques chez 3 500 jeunes en population générale, était également plus marquée lorsque la consommation avait débuté avant l'âge de 16 ans ;
- une consommation importante. L'effet est clairement dose-dépendant : dans l'étude de Andreasson et coll., le risque de survenue de troubles schizophréniques était deux fois plus important chez les sujets qui avaient consommé du cannabis au moins 50 fois, ce qui correspond à une consommation récréative une fois par semaine pendant un an, que chez les sujets qui avaient consommé 10 à 50 fois (Andreasson et coll., 1987 ; Zammit et coll., 2002). Cependant, l'effet précipitant du cannabis peut survenir lors de consommations modérées, puisque le risque est déjà significatif pour une consommation de 10 fois ;
- les taux respectifs de cannabinoïdes psychoactifs, Δ -9-THC et cannabidiol, dans le cannabis consommé (Murray et coll., 2007 ; Di Forti et coll., 2009 ; Schubart et coll., 2011). Le Δ -9-THC a des effets psychotomimétiques marqués, alors que le cannabidiol a des effets limitant ceux du Δ -9-THC (Dervaux

et Laqueille, 2012) et peut-être des propriétés antipsychotiques chez l'Homme (Leweke et coll., 2012) et anxiolytiques chez l'animal (Almeida et coll., 2013). Ainsi, le cannabis contenant de faibles taux de cannabidiol induit plus d'effets psychotomimétiques (Schubart et coll., 2011). Les taux de Δ -9-THC varient selon les provenances du cannabis ; ils sont particulièrement élevés dans le cannabis « génétiquement modifié » issu des cultures artificielles ; il faut noter que les taux de Δ -9-THC ont augmenté depuis 2007, passant de 10 % à 12 % en 2013 pour la résine et de 6-10 % à 11 % pour l'herbe (OFDT, 2013) ;

- l'existence d'une prédisposition à la schizophrénie : antécédents familiaux de troubles psychotiques (McGuire et coll., 1995), traits de personnalité schizotypique (Barkus et coll., 2006), voire symptômes psychotiques subcliniques préexistants. Les études épidémiologiques longitudinales Nemesi (Van Os et coll., 2002), *Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study* (Arseneault et coll., 2002) et *Early Developmental Stages of Psychopathology Study* (Henquet et coll., 2005 ; Kuepper et coll., 2011) ont montré que les patients vulnérables aux troubles psychotiques étaient plus à risque de transition vers des troubles schizophréniques après consommation de cannabis ;
- le patrimoine génétique : certains variants génétiques du gène codant la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) modulent directement ou indirectement les systèmes dopaminergiques (Henquet et coll., 2008). Ils pourraient augmenter le risque de symptômes psychotiques après exposition au cannabis. Dans l'étude prospective néo-zélandaise de Dunedin, les sujets porteurs de l'allèle val-val de la COMT qui avaient consommé du cannabis avaient un risque 10 fois plus élevé de présenter des troubles psychotiques que les porteurs de l'allèle met-met (Caspi et coll., 2005). Cependant, ce résultat n'a pas toujours été répliqué et d'autres facteurs génétiques modulant les effets psychotomimétiques ont été suggérés, comme un polymorphisme d'Akt1, kinase impliquée dans la signalisation dopaminergique (Van Winkels, 2011 ; Di Forti et coll., 2012) ou, comme montré en population étudiante, certains variants du récepteur au cannabis (Krebs et coll., 2014) ;
- la présence concomitante d'autres facteurs environnementaux : abus sexuels et autres violences dans l'enfance (Compton et coll., 2004 ; Houston et coll., 2008 ; Murphy et coll., 2013), isolement social, parents issus de l'immigration (Broome et coll., 2005)...

Il faut souligner quelques limites méthodologiques aux études longitudinales. La plupart permettent d'argumenter le risque de survenue de psychose mais non de schizophrénie. Dans l'étude longitudinale de conscrits suédois (Andreasson et coll., 1987 ; Zammit et coll., 2002) qui retrouve une augmentation du risque de troubles schizophréniques chez les sujets ayant consommé du cannabis, le diagnostic repose sur des diagnostics cliniques non évalués avec des outils précis, en particulier d'entretiens structurés (Andreasson et coll., 1987 ; Zammit et coll., 2002). Les autres études épidémiologiques ont évalué la survenue ultérieure de symptômes psychotiques et non la survenue

de schizophrénie au sens des critères diagnostiques des classifications internationales, notamment dans les études *Nemesis* (Pays-Bas) (Van Os et coll., 2002), *Early Developmental Stages of Psychopathology Study* (Allemagne) (Henquet et coll., 2005 ; Kuepper et coll., 2011) et *Zuid Holland Study* (Pays-Bas) (Ferdinand et coll., 2005).

La grande majorité des consommateurs de cannabis a donc un risque faible, mais réel de troubles schizophréniques ultérieurs (Hickman et coll., 2009 ; Gage et coll., 2013). Hickman et coll. ont calculé que le nombre de sujets consommant du cannabis qu'il faudrait prévenir pour éviter un cas de schizophrénie est estimé à 2 800 (IC 90 % [2 018-4 530]) dans la tranche d'âge 20-24 ans et à 4 700 (IC 90 % [3 114-8 416]) dans la tranche d'âge 35-39 ans (Hickman et coll., 2009).

Le cannabis, facteur précipitant des troubles schizophréniques

Le lien entre cannabis et schizophrénie est probablement bidirectionnel. Les patients souffrant de troubles psychotiques sont plus souvent consommateurs de cannabis, mais ils sont aussi plus sensibles aux effets du cannabis. Comme rappelé ci-dessus, le risque de schizophrénie après exposition au cannabis est supérieur chez les sujets ayant des antécédents familiaux de psychose ou de schizophrénie, mais aussi chez ceux qui présentent déjà des symptômes psychotiques atténués (Van Os et coll., 2002 ; Barkus et coll., 2006). Paradoxalement, les études chez les patients présentant des symptômes psychotiques atténués (ou prodromiques, encore appelés à haut risque clinique de psychose) ne révèlent pas d'influence majeure du cannabis sur le risque de transition psychotique, bien qu'ils soient plus fréquemment consommateurs de cannabis (Auther et coll., 2012 ; van der Meer et coll., 2012). Une difficulté dans l'interprétation de ces études est l'hétérogénéité des populations cliniques visées et des méthodologies. Une complication supplémentaire est la non prise en compte du maintien ou non de la consommation, le niveau de consommation considéré et le fait que la consommation de cannabis peut elle-même induire des symptômes psychotiques atténués. Le cannabis pourrait avoir une influence supérieure chez les sujets présentant à la fois un risque familial et un risque clinique (Stowkowy et Addington, 2013).

Chez les patients schizophrènes, la consommation de cannabis est associée à une survenue plus précoce d'environ deux ans et demi des troubles schizophréniques par rapport aux patients schizophrènes n'ayant jamais consommé, ce qui va dans le sens de l'hypothèse d'un effet précipitant du cannabis dans la schizophrénie (pour revue : Large et coll., 2011 ; Dervaux et coll., 2011). En outre, certains patients schizophrènes chez qui une sensibilité aux effets psychotomimétiques du cannabis est notée dans l'histoire des troubles (début des troubles dans un contexte de consommation de cannabis ou effets psychotomimétiques marqués lors des consommations) ont un âge de début des

troubles psychotiques plus précoce, un âge de consommation plus précoce et des antécédents familiaux de schizophrénie plus fréquents (Goldberger et coll., 2010).

Bases biologiques d'un éventuel lien entre cannabis et schizophrénie

Les études chez l'animal, comme rappelé plus haut, ont montré comment le cannabis, en perturbant la régulation endocannabinoïde, modifie la régulation des systèmes glutamatergiques et dopaminergiques et comment l'exposition au cours de l'adolescence perturbe la maturation cérébrale (Bossong et coll., 2010 ; Rubino et Parolaro, 2013).

Ces études ont également montré une altération du filtrage sensoriel (*prepulse inhibition*, PPI, une caractéristique associée à la schizophrénie chez l'Homme) après exposition aux cannabinoïdes durant l'adolescence chez le rat ou la souris, une altération dans une tâche modélisant l'anhédonie, ainsi que des comportements de type anxieux (Schneider et Koch, 2002 ; Schneider et coll., 2005 ; Rubino et Parolaro, 2013). De même, une altération des interactions sociales a été montrée après des expositions au Δ -9-THC et aux cannabinoïdes synthétiques CP55,940 ou WIN 55,212-2 à l'adolescence (O'Shea et coll., 2006 ; Quinn et coll., 2008) et quelques travaux suggèrent l'induction d'une hyperactivité locomotrice (Rubino et Parolaro, 2013).

Ainsi, les travaux chez l'animal permettent de démontrer que l'adolescence est non seulement une période critique pour l'induction d'effets cognitifs persistant à long terme du cannabis mais également une période de vulnérabilité pour l'induction de caractéristiques considérées comme marqueurs des modèles pour la schizophrénie : symptômes positifs (hyperactivité, déficit du filtrage sensoriel), symptômes négatifs (anhédonie, altération des interactions sociales) et cognitifs (altération de l'attention, de la mémoire de travail). Ces données permettent d'apporter une plausibilité biologique à l'association entre consommation précoce de cannabis et risque de psychoses (Bossong et coll., 2010 ; Rubino et Parolaro, 2013).

Chez l'Homme, l'imagerie fonctionnelle par émission de positons montre que l'accessibilité des récepteurs dopaminergiques D2/D3 n'est pas influencée par les antécédents de consommation de cannabis, contrairement aux autres substances d'abus (Stokes et coll., 2012). En outre, l'administration de Δ -9-THC n'induit pas de modifications du nombre de récepteurs dopaminergiques chez des volontaires sains, 30 mn après administration d'une dose responsable de symptôme psychotique (Barkus et coll., 2011). Les mécanismes sous-jacents à l'émergence de symptômes psychotiques ne semblent donc pas uniquement dopaminergiques. Certains auteurs suggèrent une interaction avec des phénomènes de sensibilisation liés à une vulnérabilité génétique ou développementale (Kuepper et coll., 2010). Confortant cette idée, l'activation sous-corticale, mesurée en imagerie fonctionnelle par résonance

magnétique (IRMf), pourrait être modulée par certains variants génétiques (Bhattacharyya et coll., 2012). D'autre part, alors que la libération de dopamine, mesurée en TEP (tomographie par émission de positons), n'est pas modifiée après administration de Δ -9-THC chez des sujets témoins, elle est augmentée chez des sujets psychotiques et leurs apparentés de premier degré (Kuepper et coll., 2013).

Vulnérabilité des patients souffrant de troubles psychiatriques

Les sujets souffrant de troubles psychiatriques sévères représentent un pourcentage non négligeable de la population (près de 3 % de troubles psychotiques ou bipolaires, près de 10 % de la population portant des marqueurs de vulnérabilité pour ces troubles). Ces patients sont particulièrement vulnérables aux effets de la consommation de cannabis, ce qui doit être d'autant plus pris en considération dans une perspective de santé publique que ces pathologies débutent à l'adolescence.

Fréquence de la dépendance au cannabis chez les patients souffrant de troubles psychiatriques

La dépendance cannabique est fréquemment associée à des comorbidités psychiatriques dans les études épidémiologiques telles que l'ECA *Study* ou la NESARC *Study* et dans les études cliniques, en particulier à des troubles anxieux, des troubles de l'humeur (OR=3,6 dans l'étude de Teesson et coll., 2012) et des troubles de la personnalité (van der Pol et coll., 2013 ; Arendt et Munk-Jørgensen, 2004 ; Arendt et coll., 2007).

Chez les patients souffrant de schizophrénie, l'abus et la dépendance au cannabis sont fréquents, 23 à 27 % sur la vie entière, 11 à 16 % au moment où les études ont été réalisées, d'après deux méta-analyses (Green et coll., 2005 ; Koskinen et coll., 2010). Chez les patients souffrant de troubles bipolaires, la fréquence de la dépendance au cannabis est également élevée, 29 % dans une étude américaine (n=471) (Agrawal et coll., 2011), 38 % dans une autre étude américaine (n=714) (Etain et coll., 2012) et 14 % dans une étude française (n=480) (Etain et coll., 2012).

Impact de la consommation de cannabis chez les sujets souffrant de troubles psychiatriques

Chez les patients souffrant de schizophrénie, la consommation de cannabis aggrave la symptomatologie délirante, hallucinatoire et de désorganisation. Elle aggrave aussi l'évolution à long terme : hospitalisations plus fréquentes, faible observance au traitement, violence, désinsertion sociale (Laqueille et Dervaux, 2009 ; Verdoux, 2013).

Dans cette population, une exposition chronique prolongée au cannabis est associée à des troubles attentionnels et un déclin cognitif global plus marqués (Rais et coll., 2010 ; Leeson et coll., 2012), ainsi qu'à une diminution du volume de certaines régions cérébrales riches en récepteurs CB1, notamment les cortex préfrontaux dorsolatéraux et cingulaires (Rais et coll., 2010 ; James et coll., 2011). La consommation de cannabis est également délétère chez les patients bipolaires (Lev-Ran 2013). Les patients bipolaires ont en particulier une moins bonne observance aux traitements et une symptomatologie thy-mique plus sévère que les non consommateurs (van Rossum et coll., 2009).

Effets somatiques à long terme

Comme pour le tabac et l'alcool, la plupart des effets somatiques induits par le cannabis surviennent à long terme, plusieurs années voire plusieurs dizaines d'années après le début de la consommation régulière. Il faut souligner qu'il n'y a pas de décès par surdose de cannabis décrits dans la littérature. En revanche, comme pour le tabac et l'alcool, la consommation de cannabis réduit l'espérance de vie (Arendt et coll., 2011), notamment en raison des troubles respiratoires et cardiovasculaires qu'elle peut induire, outre les accidents et conduites suicidaires.

Cannabis et appareil respiratoire

L'exploration fonctionnelle respiratoire durant 20 ans, menée chez plus de 5 000 sujets âgés de 25 ans à l'inclusion (étude longitudinale CARDIA pour *Coronary Artery Risk Development in Young Adults*), n'a pas révélé d'effets négatifs sur la fonction respiratoire lors de consommation modérée de cannabis (2 à 3 fois par mois) (Pletcher et coll., 2012). En revanche, d'après une revue systématique de la littérature de 34 publications, les fumeurs réguliers de cannabis seraient plus fréquemment atteints que les non-fumeurs, de symptômes de bronchite chronique (par exemple, toux : OR=2,00 ; IC 95 % [1,32-3,01] ; expectoration : OR=1,53 ; IC 95 % [1,08-2,18] ; sifflements bronchiques : OR=2,98 ; IC 95 % [2,05-4,34]) ainsi que d'emphysème, de manière dose-dépendante (Aldington et coll., 2007 ; Tetrault et coll., 2007 ; Hall et Degenhardt, 2009). D'après certaines études, les effets d'un joint de cannabis sur la fonction respiratoire, évalué par le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) sont comparables à ceux de 2,5 à 5 cigarettes de tabac (Aldington et coll., 2007). La consommation de cannabis serait un facteur de risque de cancer des voies aéro-digestives supérieures, en raison de taux de goudrons élevés et du mode d'inhalation en inspiration profonde, mais toutes les études ne vont pas dans ce sens (Aldington et coll., 2008 ; Hall et Degenhardt, 2009). Les effets carcinogènes induits par le cannabis sont indé-pendants de ceux liés au tabac.

Cannabis et appareil cardiovasculaire

Plusieurs études récentes ont montré que la consommation de cannabis pouvait favoriser la survenue d'infarctus du myocarde (Mittleman et coll., 2001 ; Nawrot et coll., 2011).

Elle peut aussi favoriser les accidents vasculaires cérébraux (AVC) par angiopathie cérébrale, qui était la première cause d'infarctus cérébral du sujet jeune dans une série de 48 patients atteints d'accidents ischémiques cérébraux (Wolff et coll., 2011). Dans une étude cas-témoins, les sujets présentant un AVC avaient plus fréquemment des analyses toxicologiques urinaires positives au cannabis par rapport à des sujets témoins (OR= 2,30 ; IC 95 % [1,08-5,08]) (Barber et coll., 2013). Dans une autre série de 17 patients, l'âge moyen des sujets ayant fait un AVC après consommation de cannabis était de 41 ans, mais les sujets les plus jeunes étaient âgés de 15, 16 et 17 ans (Singh et coll., 2012).

La consommation de cannabis peut favoriser les artérites chez les adultes de moins de 50 ans, se traduisant par des artériopathies oblitérantes. Les artérites sont fréquemment associées à un phénomène de Raynaud et à des nécroses cutanées des extrémités, en particulier des nécroses de petite taille sur les doigts. Cette artériopathie s'améliore à l'arrêt de la consommation (Tennstedt et coll., 2011).

Autres troubles induits par la consommation de cannabis

La consommation régulière de cannabis peut induire d'autres troubles, en particulier dermatologiques (Tennstedt et Saint Rémy, 2011), ou des signes neurologiques mineurs (Dervaux et coll., 2013).

Cannabinoïdes synthétiques

La consommation de cannabinoïdes synthétiques, caractérisés par une affinité forte pour les récepteurs cannabinoïdes CB1, est un phénomène émergent, dont la fréquence est inconnue (Wood, 2013). Des cas d'agitation, de crise convulsives, d'hypertension artérielle, d'hypokaliémie, d'infarctus du myocarde et d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés (Mir et coll., 2011 ; Cohen et coll., 2012 ; Hermanns-Clausen et coll., 2013). Dans une étude sur 950 sujets ayant consommé des cannabinoïdes synthétiques, 2,4 % (âge moyen : 20 ans) ont rapporté avoir été aux urgences hospitalières pour un problème lié à la consommation, principalement des symptômes anxieux ou des idées de persécution (Winstock et coll., 2013).

Conséquences fonctionnelles à court et moyen terme

Impact de l'intoxication sur le risque d'accident

La première cause de surmortalité liée au cannabis est celle liée aux accidents, comme l'a montré une étude de registre danoise chez les sujets adultes dépendants au cannabis (SMR=8,2 ; IC 95 % [6,3-10,5]), avant celle liée au suicide (SMR=5,3 ; IC 95 % [3,3-7,9]) et aux homicides/violence (SMR=3,8 ; IC 95 % [1,5-7,9]) (Arendt et coll., 2013). Il faut préciser que dans cette étude, ces résultats persistaient après l'exclusion des sujets dépendants au cannabis polytoxicomanes, en particulier avec une dépendance aux opiacés, facteur de risque majeur de surmortalité.

Les troubles de l'attention, de la vigilance, de la coordination perceptivomotrice et de l'allongement du temps de réaction associés à la consommation de cannabis favorisent les accidents de la route (Hall et Degenhardt, 2009). Des effets induits par des doses de 300 µg/kg de Δ-9-THC seraient comparables à ceux induits par des alcoolémies de 0,50 g/l (Ramaekers et coll., 2004).

Dans une méta-analyse de neuf études, les conducteurs qui avaient consommé du cannabis dans les trois heures avant de prendre le volant avaient un risque double de provoquer un accident de la route entraînant des blessures graves ou un décès par rapport aux non consommateurs (OR=1,92 ; IC 95 % [1,35-2,73]) (Asbridge et coll., 2012). Dans une autre méta-analyse (9 études), la consommation de cannabis augmentait également le risque d'accidents de la circulation (OR=2,66 ; IC 95 % [2,07-3,41]) (Li et coll., 2012).

Peu d'études portent spécifiquement sur le risque d'accidents chez les adolescents. Dans la cohorte de Christchurch, les sujets, âgés de 18 à 21 ans, ayant fumé plus de 50 fois par an du cannabis avaient un risque plus élevé d'avoir un accident (OR=1,6 ; IC 95 % [1,2-2,0]) (Fergusson et Horwood, 2001). Dans une étude multicentrique française sur 321 conducteurs accidentés âgés de moins de 27 ans, 14,1 % des conducteurs impliqués dans un accident de la circulation avaient des analyses toxicologiques sanguines positives pour le cannabis seul (OR=2,5), 17 % à l'alcool seul (OR=3,8) et 9,5 % au cannabis et à l'alcool (OR=4,6) (Mura et coll., 2003 et 2006). Une autre étude française a estimé que 2,5 % des accidents mortels pouvaient être attribués au cannabis (contre 29 % pour l'alcool) (Laumon et coll., 2005).

Les effets du cannabis sont dose-dépendants (Li et coll., 2012) et aggravés par la consommation simultanée d'alcool. L'alcool provoque une baisse de vigilance, pouvant perturber l'ensemble des fonctions cognitives ; le cannabis atteint plus spécifiquement les capacités attentionnelles, affectant certaines séquences de la conduite automobile (Van Elslande et coll., 2011). Les risques d'accidents surviennent chez les sujets qui ont des taux sanguins de Δ-9-THC supérieurs à 5 ng/ml (OR=6,6) (Hall et Degenhardt, 2009). Ils disparaissent dans les 24 heures

sauf en cas de concentrations sanguines de Δ -9-THC supérieures à 20 ng/ml (Solowij et Battisti, 2008). Les anomalies retrouvées en simulateur de conduite après consommation de cannabis sont un allongement du temps de freinage, des difficultés à suivre un véhicule et à rester dans une file de voitures et une augmentation des erreurs de trajectoire (Solowij et Battisti, 2008). D'autres études ont constaté des anomalies comparables chez les pilotes en simulateur de vol après consommation cannabis (Solowij et Battisti, 2008).

Impact des troubles cognitifs liés à la consommation de cannabis sur l'apprentissage

Les troubles cognitifs ont un impact sur l'apprentissage, le raisonnement, les acquisitions scolaires et les tâches professionnelles complexes qui demandent flexibilité mentale, aptitude à écarter des stratégies inefficaces et capacités à profiter de l'expérience. Ainsi, dans l'étude longitudinale *Christchurch Health and Development Study* (Nouvelle Zélande) sur plus de 6 000 sujets, les réalisations scolaires et universitaires étaient moins bonnes chez les sujets qui avaient commencé leur consommation de cannabis avant l'âge de 15 ans, par comparaison aux sujets qui avaient commencé après l'âge de 18 ans (Horwood et coll., 2010).

Les troubles cognitifs favorisent les difficultés scolaires chez les adolescents, en particulier chez ceux qui sont déjà en situation d'échec. D'où l'existence d'un cercle vicieux : les sujets qui sont le plus à risque de consommer du cannabis voient leurs difficultés aggravées par la consommation (Hall et Degenhardt, 2009).

Fonctionnement global

Dans l'étude longitudinale *Christchurch Health and Development Study*, la consommation de cannabis à l'adolescence était significativement associée à des risques plus élevés d'abandon scolaire sans qualification, de ne pas poursuivre des études supérieures et de ne pas obtenir de diplômes universitaires, à des statuts socioéconomiques plus défavorables à l'âge de 25 ans (revenus moins élevés, taux de chômage et de recours aux systèmes d'aides sociales plus élevés), à moins de relations interpersonnelles et à une moins bonne satisfaction de la vie (Fergusson et coll., 2003 ; Fergusson et Boden, 2008b ; Horwood et coll., 2010). Ces résultats prenaient en compte d'éventuels facteurs confondants.

De même, dans l'étude longitudinale *National Longitudinal Survey of Youth* (NLSY79) sur une population de plus de 7 600 sujets âgés de 23 ans à l'inclusion, suivis pendant 17 ans, les consommateurs réguliers de cannabis étaient plus fréquemment au chômage que les non consommateurs (Hara et coll., 2013).

246 Dans une étude longitudinale sur 749 sujets, suivis de l'âge de 13 ans jusqu'à l'âge de 27 ans, la consommation de cannabis était associée à des plaintes

cognitives, un mauvais état de santé et à des niveaux scolaires et professionnels moins bons (Brook et coll., 2008).

Il faut souligner que les problèmes induits par la consommation de cannabis sont généralement retardés : une étude sur 1 253 sujets en milieu scolaire aux États-Unis durant sept ans n'a pas constaté de différences entre consommateurs de cannabis et non consommateurs concernant l'impact sur la santé physique et psychique, la qualité de vie, la survenue d'accidents... après un an de suivi, alors que ces paramètres étaient très altérés après sept ans de suivi (Caldeira et coll., 2012).

En conclusion, l'adolescence est une période de vulnérabilité aux effets du cannabis : aux effets cognitifs durables, à l'installation d'une consommation régulière, voire d'une dépendance. Les cannabinoïdes exogènes interfèrent avec les processus de maturation cérébrale, en particulier sur le développement des neurones (migration, différenciation, synaptogenèse, arborisation dendritique) et la modulation d'autres neurotransmetteurs.

Les troubles les plus fréquemment induits par la consommation de cannabis sont des troubles cognitifs, notamment des troubles de l'attention et de la mémoire, et des troubles des fonctions exécutives. Ils sont liés à la dose, à la fréquence, à la durée d'exposition et à l'âge de la première consommation. Ils sont d'autant plus sévères que la consommation a commencé précocement. Les troubles cognitifs favorisent ou aggravent l'échec scolaire et universitaire. Les conséquences de ces troubles peuvent être sévères lorsqu'ils sont à l'origine d'accidents de la voie publique (de voiture, de deux-roues ou comme piéton). Les troubles cognitifs ne sont pas facilement évaluable en pratique clinique courante et nécessitent des compétences neuropsychologiques spécifiques. Les troubles cognitifs attentionnels et de mémoire ont tendance à disparaître dans le mois suivant l'arrêt de la consommation, mais des troubles de planification et de prise de décision, voire une baisse du QI peuvent persister au-delà, tout particulièrement chez les sujets qui ont débuté leur consommation avant l'âge de 18 ans et ceux qui ont consommé de grandes quantités et/ou sur des périodes prolongées. Ces troubles ne sont pas spécifiques à l'adolescence, mais comme ils surviennent lors de l'apprentissage, leurs conséquences sont plus marquées que chez l'adulte en termes d'échec scolaire ou universitaire et par conséquent de difficultés pour l'insertion dans le monde du travail et dans une vie sociale et relationnelle satisfaisante.

Selon les études et les tranches d'âge, la dépendance peut concerner de 0,6 à 6,6 % des jeunes âgés de 13 à 18 ans. La dépendance survient en moyenne vers l'âge de 19 ans. La précocité de la consommation est clairement un facteur de risque de dépendance et un facteur de risque de polyconsommation associant d'autres substances illicites.

Conséquence beaucoup plus rare, mais grave, la consommation de cannabis peut favoriser la survenue de troubles psychotiques, en particulier les troubles schizophréniques. S'il n'est pas démontré que la consommation de cannabis puisse à elle seule induire des troubles schizophréniques, chez les sujets vulnérables pour la schizophrénie, la consommation de cannabis précipite la maladie (risque accru de façon significative dès les consommations faibles (10 fois) et augmentant de façon dose-dépendante). Le début de la schizophrénie est accéléré d'environ 2 à 3 ans. Comme cette pathologie survient à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte, la consommation de cannabis va aggraver de manière importante le handicap social de ces sujets, en favorisant l'échec scolaire, universitaire ou professionnel. Il faut souligner que la précocité de la consommation, tout particulièrement avant l'âge de 15 ans, augmente encore le risque de troubles ultérieurs.

Les effets somatiques chez les plus gros consommateurs, notamment respiratoires et vasculaires, apparaissent de manière retardée, mais peuvent néanmoins survenir dès la trentaine et parfois plus précocement.

D'après la littérature, les risques induits par la consommation de cannabis apparaissent dose-dépendants. Ils sont donc faibles (mais pas nuls, notamment en matière d'accidentologie) lors de consommations occasionnelles. Les risques, notamment de troubles cognitifs, de syndrome amotivationnel, de troubles somatiques, augmentent d'autant plus que la consommation est importante en termes de quantités consommées, de durée de consommation et des taux de Δ -9-THC contenus dans le produit consommé.

BIBLIOGRAPHIE

ABUSH H, AKIRAV I. Short- and long-term cognitive effects of chronic cannabinoids administration in late-adolescence rats. *PLoS One* 2012, **7** : e31731

AGRAWAL A, BUDNEY AJ, LYNSKEY MT. The co-occurring use and misuse of cannabis and tobacco: a review. *Addiction* 2012, **107** : 1221-1233

AGRAWAL A, LYNSKEY MT, PERGADIA ML, BUCHOLZ KK, HEATH AC, et coll. Early cannabis use and DSM-IV nicotine dependence: a twin study. *Addiction* 2008, **103** : 1896-1904

AGRAWAL A, NURNBERGER JI JR, LYNSKEY MT. The Bipolar Genome Study. Cannabis involvement in individuals with bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2011, **185** : 459-461

ALBERTELLA L, NORBERG MM. Mental health symptoms and their relationship to cannabis use in adolescents attending residential treatment. *Psychoactive Drugs* 2012, **44** : 381-389

ALDINGTON S, HARWOOD M, COX B, WEATHERALL M, BECKERT L, et coll. Cannabis use and risk of lung cancer: a case-control study. *Eur Respir J* 2008, **31** : 280-286

ALDINGTON S, WILLIAMS M, NOWITZ M, WEATHERALL M, PRITCHARD A, et coll. Effects of cannabis on pulmonary structure, function and symptoms. *Thorax* 2007, **62** : 1058-1063

ALLSOP DJ, NORBERG MM, COPELAND J, FU S, BUDNEY AJ. The Cannabis Withdrawal Scale development: Patterns and predictors of cannabis withdrawal and distress. *Drug Alcohol Depend* 2011, **119** : 123-129

ALMEIDA V, LEVIN R, PERES FF, NIIGAKI ST, CALZAVARA MB, et coll. Cannabidiol exhibits anxiolytic but not antipsychotic property evaluated in the social interaction test. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013, **41** : 30-35

ANDREASSON S, ALLEBECK P, ENGSTRÖM A, RYDBERG U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987, **2** : 1483-1486

APA (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013

APA (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 1994

ARENDRT M, MUNK-JØRGENSEN P, SHER L, JENSEN SO. Mortality among individuals with cannabis, cocaine, amphetamine, MDMA, and opioid use disorders: a nationwide follow-up study of Danish substance users in treatment. *Drug Alcohol Depend* 2011, **114** : 134-139

ARENDRT M, MUNK-JØRGENSEN P, SHER L, JENSEN SO. Mortality following treatment for cannabis use disorders: Predictors and causes. *J Subst Abuse Treat* 2013, **44** : 400-406

ARENDRT M, MUNK-JØRGENSEN P. Heavy cannabis users seeking treatment- prevalence of psychiatric disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004, **39** : 97-105

ARENDRT M, ROSENBERG R, FOLDAGER L, PERTOG, MUNK-JØRGENSEN P. Psychopathology among cannabis-dependent treatment seekers and association with later substance abuse treatment. *J Subst Abuse Treat* 2007, **32** : 113-119

ARSENEAULT L, CANNON M, POULTON R, MURRAY R, CASPI A, MOFFITT TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 2002, **325** : 1212-1213

ASBRIDGE M, HAYDEN JA, CARTWRIGHT JL. Acute cannabis consumption and motor vehicle collision risk: systematic review of observational studies and meta-analysis. *BMJ* 2012, **344** : e536

AUTHER AM, MCLAUGHLIN D, CARRION RE, NAGACHANDRAN P, CORRELL CU, CORNBLATT BA. Prospective study of cannabis use in adolescents at clinical high risk for psychosis: impact on conversion to psychosis and functional outcome. *Psychol Med* 2012, **42** : 2485-2497

BARBER PA, PRIDMORE HM, KRISHNAMURTHY V, ROBERTS S, SPRIGGS DA, et coll. Cannabis, Ischemic Stroke, and Transient Ischemic Attack: A Case-Control Study. *Stroke* 2013, **44** : 2327-2329

BARKUSE E, MORRISON PD, VULETIC D, DICKSON JC, ELL PJ, et coll. Does intravenous Δ -9-tetrahydrocannabinol increase dopamine release? A SPET study. *J Psychopharmacol* 2011, **25** : 1462-1468

BARKUS EJ, STIRLING J, HOPKINS RS, LEWIS S. Cannabis-induced psychosis-like experiences are associated with high schizotypy. *Psychopathology* 2006, **39** : 175-178

BATALLA A, BHATTACHARYYA S, YÜCEL M, FUSAR-POLI P, CRIPPA JA, et coll. Structural and functional imaging studies in chronic cannabis users: a systematic review of adolescent and adult findings. *PLoS One* 2013, **8** : e55821

BAVA S, TAPERT SF. Adolescent brain development and the risk for alcohol and other drug problems. *Neuropsychol Rev* 2010, **20** : 398-413

BAVA S, BOUCQUEY V, GOLDENBERG D, THAYER RE, WARD M, et coll. Sex differences in adolescent white matter architecture. *Brain Res* 2011, **1375** : 41-48

BELANGER RE, AKRE C, KUNTSCHKE E, GMEL G, SURIS JC. Adding tobacco to cannabis-its frequency and likely implications. *Nicotine Tob Res* 2011, **13** : 746-750

BHATTACHARYYA S, ATAKAN Z, MARTIN-SANTOS R, CRIPPA JA, KAMBEITZ J, et coll. Preliminary report of biological basis of sensitivity to the effects of cannabis on psychosis: AKT1 and DAT1 genotype modulates the effects of Δ -9-tetrahydrocannabinol on midbrain and striatal function. *Mol Psychiatry* 2012, **17** : 1152-1155

BOLLA KI, BROWN K, ELDTRETH D, TATE K, CADET JL. Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology* 2002, **59** : 1337-1343

BOSSONG MG, JANSMA JM, VAN HELL HH, JAGER G, OUDMAN E, et coll. Effects of Δ 9-Tetrahydrocannabinol on Human Working Memory Function. *Biol Psychiatry* 2012, **71** : 693-639

BOSSONG MG, NIESINK RJ. Adolescent brain maturation, the endogenous cannabinoid system and the neurobiology of cannabis-induced schizophrenia. *Prog Neurobiol* 2010, **92** : 370-385

BOVASSO GB. Cannabis abuse as a risk factor for depressive symptoms. *Am J Psychiatry* 2001, **158** : 2033-2037

BRAMNESS JG, KHIABANI HZ, MØRLAND J. Impairment due to cannabis and ethanol: clinical signs and additive effects. *Addiction* 2010, **105** : 1080-1087

BROOK JS, STIMMEL MA, ZHANG C, BROOK DW. The association between earlier marijuana use and subsequent academic achievement and health problems: a longitudinal study. *Am J Addict* 2008, **17** : 155-160

BROOME MR, WOOLLEY JB, TABRAHAM P, JOHNS LC, BRAMON E, et coll. What causes the onset of psychosis? *Schizophr Res* 2005, **79** : 23-34

BUCKNER JD, JOINER TE JR, SCHMIDT NB, ZVOLENSKY MJ. Daily marijuana use and suicidality: the unique impact of social anxiety. *Addict Behav* 2012a, **37** : 387-392

BUCKNER JD, HEIMBERG RG, SCHNEIER FR, LIU SM, WANG S, BLANCO C. The relationship between cannabis use disorders and social anxiety disorder in the National

Epidemiological Study of Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug Alcohol Depend* 2012b, **124** : 128-134

BUDNEY AJ, HUGHES JR, MOORE BA, NOVY PL. Marijuana abstinence effects in marijuana smokers maintained in their home environment. *Arch Gen Psychiatry* 2001, **58** : 917-924

BUDNEY AJ, HUGHES JR, MOORE BA, VANDREY R. Review of the validity and significance of cannabis withdrawal syndrome. *Am J Psychiatry* 2004, **161** : 1967-1977

BUDNEY AJ, VANDREY RG, HUGHES JR, THOSTENSON JD, BURSAC Z. Comparison of cannabis and tobacco withdrawal: severity and contribution to relapse. *J Subst Abuse Treat* 2008, **35** : 362-368

CALDEIRA KM, O'GRADY KE, VINCENT KB, ARRIA AM. Marijuana use trajectories during the post-college transition: Health outcomes in young adulthood. *Drug Alcohol Depend* 2012, **125** : 267-275

CASPI A, MOFFITT TE, CANNON M, MCCLAY J, MURRAY R, et coll. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry* 2005, **57** : 1117-1127

CHABROL H, CHAUCHARDE E, GIRABET J. Cannabis use and suicidal behaviours in high-school students. *Addict Behav* 2008, **33** : 152-155

CHEN C, WAGNER F, ANTHONY J. Marijuana use and the risk of major depressive episode: epidemiological evidence from the United States National Comorbidity Survey. *Soc Psychol Psych Epidemiol* 2002, **37** : 199-206

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** : 11-22

CHUNG T, MARTIN CS, CORNELIUS JR, CLARK DB. Cannabis withdrawal predicts severity of cannabis involvement at 1-year follow-up among treated adolescents. *Addiction* 2008, **103** : 787-799

COHEN J, MORRISON S, GREENBERG J, SAIDINEJAD M. Clinical presentation of intoxication due to synthetic cannabinoids. *Pediatrics* 2012, **129** : e1064-7

COMPTON MT, FURMAN AC, KASLOW NJ. Preliminary evidence of an association between childhood abuse and cannabis dependence among African American first-episode schizophrenia-spectrum disorder patients. *Drug Alcohol Depend* 2004, **76** : 311-316

COPELAND J, ROOKE S, SWIFT W. Changes in cannabis use among young people: impact on mental health. *Curr Opin Psychiatry* 2013, **26** : 325-329

COPERSINO ML, BOYD SJ, TASHKIN DP, HUESTIS MA, HEISHMAN SJ, et coll. Sociodemographic characteristics of cannabis smokers and the experience of cannabis withdrawal. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2010, **36** : 311-319

COPERSINO ML, BOYD SJ, TASHKIN DP, HUESTIS MA, HEISHMAN SJ, et coll. Cannabis withdrawal among non-treatment-seeking adult cannabis users. *Am J Addict* 2006, **15** : 8-14

CRANE NA, SCHUSTER RM, FUSAR-POLI P, GONZALEZ R. Effects of cannabis on neurocognitive functioning: recent advances, neurodevelopmental influences, and sex differences. *Neuropsychol Rev* 2013, **23** : 117-1137

CREAN RD, CRANE NA, MASON BJ. An evidence based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions. *J Addict Med* 2011, **5** : 1-8

CRIPPA JA, ZUARDI AW, MARTÍN-SANTOS R, BHATTACHARYYA S, ATAKAN Z, et coll. Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence. *Hum Psychopharmacol* 2009, **24** : 515-523

CRONE EA, WENDELKEN C, DONOHUE S, VAN LEIJENHORST L, BUNGE SA. Neurocognitive development of the ability to manipulate information in working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006, **103** : 9315-9320

CRYSTAL JD, MAXWELL KW, HOHMANN AG. Cannabinoid modulation of sensitivity to time. *Behav Brain Res* 2003, **144** : 57-66

DE GRAA FR, RADOVANOVIC M, VAN LAAR M, FAIRMAN B, DEGENHARDT L, et coll. Early cannabis use and estimated risk of later onset of depression spells: Epidemiologic evidence from the population-based World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. *Am J Epidemiol* 2010, **172** : 149-159

DEGENHARDT L, COFFEY C, ROMANIUK H, SWIFT W, CARLIN JB, et coll. The persistence of the association between adolescent cannabis use and common mental disorders into young adulthood. *Addiction* 2013, **108** : 124-133

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** : 140-150

DERVAUX A, BENYAMINA A. Troubles induits par le cannabis. *Encephale* 2002, **HS8** : 31-35

DERVAUX A, BOURDEL MC, LAQUEILLE X, KREBS MO. Neurological soft signs in non-psychotic patients with cannabis dependence. *Addict Biol* 2013, **18** : 214-221

DERVAUX A, GOLDBERGER C, GOURION D, BOURDEL MC, LAQUEILLE X, et coll. Impulsivity and sensation seeking in cannabis abusing patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2010, **123** : 270-280

DERVAUX A, KREBS M-O, LAQUEILLE X. Anxiety and depressive symptoms or disorders in patients with cannabis dependence without major psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacology* 2011a, **21** (Suppl. 3) : S578-S579

DERVAUX A, KREBS M-O, LAQUEILLE X. Is cannabis responsible for early onset psychotic illnesses? *Neuropsychiatry* 2011b, **1** : 203-207

DERVAUX A, LAQUEILLE X. Cannabis : usage et dépendance. *Presse Med* 2012, **41** : 1233-1240

- DI FORTI M, IYEGBE C, SALLIS H, KOLLIAKOU A, FALCONE MA, et coll. Confirmation that the AKT1 (rs2494732) Genotype Influences the Risk of Psychosis in Cannabis Users. *Biol Psychiatry* 2012, **72** : 811-816
- DI FORTI M, MORGAN C, DAZZAN P, PARIANTE C, MONDELLI V, et coll. High-potency cannabis and the risk of psychosis. *Br J Psychiatry* 2009, **195** : 488-491
- D'SOUZA DC, PERRY E, MACDOUGALL L, AMMERMAN Y, COOPER T, et coll. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2004, **29** : 1558-1572
- D'SOUZA DC, SEWELL RA, RANGANATHAN M. Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009, **259** : 413-431
- DUNCAN AE, SARTOR CE, SCHERRER JF, GRANT JD, HEATH AC, et coll. The association between cannabis abuse and dependence and childhood physical and sexual abuse: evidence from an offspring of twins design. *Addiction* 2008, **103** : 990-997
- EDIN F, MACOVEANU J, OLESEN P, TEGNÉR J, KLINGBERG T. Stronger synaptic connectivity as a mechanism behind development of working memory-related brain activity during childhood. *J Cogn Neurosci* 2007, **19** : 750-760
- EHLERS CL, GIZER IR, VIETEN C, WILHELMSSEN KC. Linkage analyses of cannabis dependence, craving, and withdrawal in the San Francisco family study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010, **153B** : 802-811
- ELLGREN M, ARTMANN A, TKALYCH O, GUPTA A, HANSEN HS, et coll. Dynamic changes of the endogenous cannabinoid and opioid mesocorticolimbic systems during adolescence: THC effects. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008, **18** : 826-834
- ETAÏN B, LAJNEF M, BELLIVIER F, MATHIEU F, RAUST A, et coll. Clinical expression of bipolar disorder type I as a function of age and polarity at onset: convergent findings in samples from France and the United States. *J Clin Psychiatry* 2012, **73** : e561-e566.
- FAVRAT B, MENETREY A, AUGSBURGER M, ROTHUIZEN LE, APPENZELLER M, et coll. Two cases of «cannabis acute psychosis» following the administration of oral cannabis. *BMC Psychiatry* 2005, **5** : 17
- FEHR E, CAMERER CF. Social neuroeconomics: the neural circuitry of social preferences. *Trends Cogn Sci* 2007, **11** : 419-427
- FEHR KA, KALANT H, LEBLANC AE. Residual learning deficit after heavy exposure to cannabis or alcohol in rats. *Science* 1976, **192** : 1249-1251
- FERDINAND RF, SONDEIJKER F, VAN DER ENDE J, SELTEN JP, HUIZINK A, VERHULST FC. Cannabis use predicts future psychotic symptoms, and vice versa. *Addiction* 2005, **100** : 612-618
- FERGUSSON DM, BODEN JM, HORWOOD LJ. Cannabis use and other illicit drug use: testing the cannabis gateway hypothesis. *Addiction* 2006, **101** : 556-569
- FERGUSSON DM, BODEN JM, HORWOOD LJ. The developmental antecedents of illicit drug use: evidence from a 25-year longitudinal study. *Drug Alcohol Depend* 2008, **96** : 165-177

FERGUSSON DM, BODEN JM. Cannabis use and adult ADHD symptoms. *Drug Alcohol Depend* 2008a, **95** : 90-96

FERGUSSON DM, BODEN JM. Cannabis use and later life outcomes. *Addiction* 2008b, **103** : 969-976

FERGUSSON DM, HORWOOD LJ, BEAUTRAIS AL. Cannabis and educational achievement. *Addiction* 2003, **98** : 1681-1692

FERGUSSON DM, HORWOOD LJ, SWAIN-CAMPBELL N. Cannabis use and psychosocial adjustment in adolescence and young adulthood. *Addiction* 2002, **97** : 1123-1135

FERGUSSON DM, HORWOOD LJ. Cannabis use and traffic accidents in a birth cohort of young adults. *Accid Anal Prev* 2001, **33** : 703-711

FERRER E, WHITAKER KJ, STEELE JS, GREEN CT, WENDELKEN C, BUNGE SA. White matter maturation supports the development of reasoning ability through its influence on processing speed. *Dev Sci* 2013, **16** : 941-951

FISK JE, MONTGOMERY C. Real-world memory and executive processes in cannabis users and non-users. *J Psychopharmacol* 2008, **22** : 727-736

FLATZ A, BÉLANGER RE, BERCHTOLD A, MARCLAY F, SURIS JC. Assessing Tobacco Dependence Among Cannabis Users Smoking Cigarettes. *Nicotine Tob Res* 2013, **15** : 557-561

FONTES MA, BOLLA KI, CUNHA PJ, ALMEIDA PP, JUNGERMAN F, et coll. Cannabis use before age 15 and subsequent executive functioning. *Br J Psychiatry* 2011, **198** : 442-447

GAGE SH, ZAMMIT S, HICKMAN M. Stronger evidence is needed before accepting that cannabis plays an important role in the aetiology of schizophrenia in the population. *F1000 Med Rep* 2013, **5** : 2

GOLDBERGER C, DERVAUX A, GOURION D, BOURDEL MC, LAQUEILLE X, et coll. Variable individual sensitivity to cannabis among patients with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010, **13** : 1145-1154

GORELICK DA, LEVIN KH, COPERSINO ML, HEISHMAN SJ, LIU F, et coll. Diagnostic criteria for cannabis withdrawal syndrome. *Drug Alcohol Depend* 2012, **123** : 141-147

GRANT I, GONZALEZ R, CAREY CL, NATARAJAN L, WOLFSON T. Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: a meta-analytic study. *J Int Neuropsychol Soc* 2003, **9** : 679-689

GRANT JD, LYNSKEY MT, SCHERRER JF, AGRAWAL A, HEATH AC, BUCHOLZ KK. A cotwin-control analysis of drug use and abuse/dependence risk associated with early-onset cannabis use. *Addict Behav* 2010, **35** : 35-41

GRANT JE, CHAMBERLAIN SR, SCHREIBER L, ODLAUG BL. Neuropsychological deficits associated with cannabis use in young adults. *Drug Alcohol Depend* 2012, **121** : 159-162

GREEN B, YOUNG R, KAVANAGH D. Cannabis use and misuse prevalence among people with psychosis. *Br J Psychiatry* 2005, **187** : 306-313

HALL W, DEGENHARDT L. Adverse health effects of non-medical cannabis use. *Lancet* 2009, **374** : 1383-1391

HANEY M, BEDI G, COOPER ZD, GLASS A, VOSBURG SK, et coll. Predictors of marijuana relapse in the human laboratory: robust impact of tobacco cigarette smoking status. *Biol Psychiatry* 2013, **73** : 242-248

HANSON KL, WINWARD JL, SCHWEINSBURG AD, MEDINA KL, BROWN SA, TAPERT SF. Longitudinal study of cognition among adolescent marijuana users over three weeks of abstinence. *Addict Behav* 2010, **35** : 970-976

HARA M, HUANG DY, WEISS RE, HSER YI. Concurrent life-course trajectories of employment and marijuana-use: Exploring interdependence of longitudinal outcomes. *J Subst Abuse Treat* 2013, **45** : 426-432

HÄRING M, GUGGENHUBER S, LUTZ B. Neuronal populations mediating the effects of endocannabinoids on stress and emotionality. *Neuroscience* 2012, **204** : 145-158

HARRINGTON M, BAIRD J, LEE C, NIRENBERG T, LONGABAUGH R, et coll. Identifying subtypes of dual alcohol and marijuana users: a methodological approach using cluster analysis. *Addict Behav* 2012, **37** : 119-123

HARVEY MA, SELLMAN JD, PORTER RJ, FRAMPTON CM. The relationship between non-acute adolescent cannabis use and cognition. *Drug Alcohol Rev* 2007, **26** : 309-319

HASIN DS, KEYES KM, ALDERSON D, WANG S, AHARONOVICH E, GRANT BF. Cannabis withdrawal in the United States: results from NESARC. *J Clin Psychiatry* 2008, **69** : 1354-1363

HAYATBAKHSH MR, NAJMAN JM, BOR W, O'CALLAGHAN MJ, WILLIAMS GM. Multiple Risk Factor Model Predicting Cannabis Use and Use Disorders: A Longitudinal Study. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2009, **35** : 399-407

HAYATBAKHSH MR, NAJMAN JM, JAMROZIK K, MAMUN AA, ALATI R, BOR W. Cannabis and anxiety and depression in young adults: a large prospective study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007, **46** : 408-417

HENQUET C, DI FORTI M, MORRISON P, KUEPPER R, MURRAY RM. Gene-environment interplay between cannabis and psychosis. *Schizophr Bull* 2008, **34** : 1111-1121

HENQUET C, MURRAY R, LINSZEN D, VAN OS J. The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophr Bull* 2005, **31** : 608-612

HERMANN-CLAUSEN M, KNEISEL S, SZABO B, AUWÄRTER V. Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: clinical and laboratory findings. *Addiction* 2013, **108** : 534-544

HICKMAN M, VICKERMAN P, MACLEOD J, LEWIS G, ZAMMIT S, et coll. If cannabis caused schizophrenia-how many cannabis users may need to be prevented in order to prevent one case of schizophrenia? England and Wales calculations. *Addiction* 2009, **104** : 1856-1861

HOLZER L, HALFON O, THOUA V. La maturation cérébrale à l'adolescence. *Arch Pediatr* 2011, **18** : 579-588

HONARMAND K, TIERNEY MC, O'CONNOR P, FEINSTEIN A. Effects of cannabis on cognitive function in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2011, **76** : 1153-1160

HORWOOD LJ, FERGUSSON DM, COFFEY C, PATTON GC, TAIT R, et coll. Cannabis and depression: an integrative data analysis of four Australasian cohorts. *Drug Alcohol Depend* 2012, **126** : 369-378

HORWOOD LJ, FERGUSSON DM, HAYATBAKHSH MR, NAJMAN JM, COFFEY C, et coll. Cannabis use and educational achievement: findings from three Australasian cohort studies. *Drug Alcohol Depend* 2010, **110** : 247-253

HOUSTON JE, MURPHY J, ADAMSON G, STRINGER M, SHEVLIN M. Childhood Sexual Abuse, Early Cannabis Use, and Psychosis: Testing an Interaction Model Based on the National Comorbidity Survey. *Schizophr Bull* 2008, **34** : 580-585

JACOBSEN LK, MENCL WE, WESTERVELD M, PUGH KR. Impact of cannabis use on brain function in adolescents. *Ann NY Acad Sci* 2004, **1021** : 384-390

JAGER G, BLOCK RI, LUIJTEN M, RAMSEY NE. Cannabis use and memory brain function in adolescent boys: a cross-sectional multicenter functional magnetic resonance imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010, **49** : 561-572, 572.e1-3.

JAGER G, KAHN RS, VAN DEN BRINK W, VAN REE JM, RAMSEY NE. Long-term effects of frequent cannabis use on working memory and attention: an fMRI study. *Psychopharmacology (Berl)* 2006, **185** : 358-368

JAMES A, HOUGH M, JAMES S, WINMILL L, BURGE L, et coll. Greater white and grey matter changes associated with early cannabis use in adolescent-onset schizophrenia (AOS). *Schizophr Res* 2011, **128** : 91-97

JOHNS A. Psychiatric effects of cannabis. *Br J Psychiatry* 2001, **178** : 116-122

KENDLER KS, KARKOWSKI L, NEALE MC, PRESCOTT CA. Illicit psychoactive substance use, heavy use, abuse, and dependence in a US population-based sample of male twins. *Arch Gen Psychiatry* 2000, **57** : 261-269

KOSKINEN J, LÖHÖNEN J, KOPONEN H, ISOHANNI M, MIETTUNEN J. Rate of cannabis use disorders in clinical samples of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2010, **36** : 1115-1130

KREBS MO, GUT A, PLAZE M, DERVAUX A. L'impact du cannabis à l'adolescence sur la transition psychotique de l'adulte. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 2013, **61** : 224-230

KREBS MO, MORVAN Y, JAY T, GAILLARD R, KEBIR O. Psychotomimetic effects at initiation of cannabis use are associated with cannabinoid receptor 1 (CNR1) variants in healthy students. *Mol Psychiatry* 2014, Jan 21. doi: 10.1038/mp.2013.188. [Epub ahead of print]

KUEPPER R, CECCARINI J, LATASTER J, VAN OS J, VAN KROONENBURGH M, et coll. Delta-9-Tetrahydrocannabinol-Induced Dopamine Release as a Function of Psychosis Risk: 18F-Fallypride Positron Emission Tomography Study. *PLoS ONE* 2013, **8** : e70378. doi:10.1371/journal.pone.0070378

KUEPPER R, MORRISON PD, VAN OS J, MURRAY RM, KENIS G, HENQUET C. Does dopamine mediate the psychosis-inducing effects of cannabis? A review and integration of findings across disciplines. *Schizophr Res* 2010, **121** : 107-117

KUEPPER R, VAN OS J, LIEB R, WITTCHEN HU, HÖFLER M, HENQUET C. Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study. *BMJ* 2011, **342** : d738. doi: 10.1136/bmj.d738.

LANE SD, CHEREK DR, TCHEREMISSINE OV, STEINBERG JL, SHARON JL. Response perseveration and adaptation in heavy marijuana-smoking adolescents. *Addict Behav* 2007, **32** : 977-990

LAQUEILLE X, DERVAUX A. Cannabis et troubles schizophréniques. In : *Addiction au cannabis*. REYNAUD M, BENYAMINA A (ed.). Paris : Flammarion, 2009 : 63-70

LAQUEILLE X, LAUNAY C, KANIT M. Les troubles psychiatriques et somatiques induits par le cannabis. *Ann Pharm Fr* 2008, **66** : 245-254

LARGE M, SHARMA S, COMPTON MT, SLADE T, NIELSSEN O. Cannabis Use and Earlier Onset of Psychosis: A Systematic Meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2011, **68** : 555-561

LAUMON B, GADEGBEKU B, MARTIN JL, BIECHELER MB. Cannabis intoxication and fatal road crashes in France: population based case-control study. *BMJ* 2005, **331** : 1371

LAUMON B, GADEGBEKU B, MARTIN JL, GROUPE SAM. Stupéfiants et accidents mortels (Projet SAM). Analyse épidémiologique. OFDT, Ifsttar, Focus Consommations et conséquences, Avril 2011 : 166 p.

LE STRAT Y, RAMOZN, HORWOOD J, FALISSARD B, HASSLER C, et coll. First positive reactions to cannabis constitute a priority risk factor for cannabis dependence. *Addiction* 2009, **104** : 1710-1717

LEESON VC, HARRISON I, RON MA, BARNES TR, JOYCE EM. The effect of cannabis use and cognitive reserve on age at onset and psychosis outcomes in first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012, **38** : 873-880

LEGLEYE S, PIONTEK D, KRAUS L, MORANDE, FALISSARD B. A validation of the Cannabis Abuse Screening Test (CAST) using a latent class analysis of the DSM-IV among adolescents. *Int J Methods Psychiatr Res* 2013, **22** : 16-26

LEGLEYE S, PIONTEK D, KRAUS L. Psychometric properties of the Cannabis Abuse Screening Test (CAST) in a French sample of adolescents. *Drug Alcohol Depend* 2011, **113** : 229-235

LEVIN KH, COPERSINO ML, HEISHMAN SJ, LIU F, KELLY DL, et coll. Cannabis withdrawal symptoms in non-treatment-seeking adult cannabis smokers. *Drug Alcohol Depend* 2010, **111** : 120-127

LEV-RAN S, LE FOLL B, MCKENZIE K, GEORGE TP, REHM J. Bipolar disorder and co-occurring cannabis use disorders: Characteristics, co-morbidities and clinical correlates. *Psychiatry Res* 2013, **209** : 459-465

LEWEKE FM, PIOMELLI D, PAHLISCH F, MUHL D, GERTH CW, et coll. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2012, **20** : e94

LI MC, BRADY JE, DIMAGGIO CJ, LUSARDI AR, TZONG KY, LI G. Marijuana use and motor vehicle crashes. *Epidemiol Rev* 2012, **34** : 65-72

LORENZETTI V, LUBMAN DI, WHITTLE S, SOLOWIJ N, YÜCEL M. Structural MRI findings in long-term cannabis users: what do we know? *Subst Use Misuse* 2010, **45** : 1787-1808

LYNSKEY MT, AGRAWAL A, HENDERS A, NELSON EC, MADDEN PA, MARTIN NG. An Australian twin study of cannabis and other illicit drug use and misuse, and other psychopathology. *Twin Res Human Genetics* 2012, **15** : 631-641

LYNSKEY MT, GLOWINSKI AL, TODOROV AA, LYNSKEY MT, GLOWINSKI AL, et coll. Major depressive disorder, suicidal ideation, and suicide attempts in twins discordant for cannabis dependence and early-onset cannabis use. *Arch Gen Psychiatry* 2004, **61** : 1026-1032

LYNSKEY MT, HEATH AC, BUCHOLZ KK, SLUTSKE WS, MADDEN PA, et coll. Escalation of drug use in early-onset cannabis users vs co-twin controls. *JAMA* 2003, **289** : 427-433

MALONE DT, HILL MN, RUBINO T. Adolescent cannabis use and psychosis: epidemiology and neurodevelopmental models. *Br J Pharmacol* 2010, **160** : 511-522

MANRIQUE-GARCIA E, ZAMMIT S, DALMAN C, HEMMINGSSON T, ALLEBECK P. Cannabis use and depression: a longitudinal study of a national cohort of Swedish conscripts. *BMC Psychiatry* 2012, **12** : 112

MARMORSTEIN NR, IACONO WG. Explaining associations between cannabis use disorders in adolescence and later major depression: a test of the psychosocial failure model. *Addict Behav* 2011, **36** : 773-776

MARTÍN-SANTOS R, FAGUNDO AB, CRIPPA JA, ATAKAN Z, BHATTACHARYYA S, et coll. Neuroimaging in cannabis use: a systematic review of the literature. *Psychol Med* 2010, **40** : 383-398

MCGRATH J, WELHAM J, SCOTT J, VARGHESE D, DEGENHARDT L, et coll. Association between cannabis use and psychosis-related outcomes using sibling pair analysis in a cohort of young adults. *Arch Gen Psychiatry* 2010, **67** : 440-447

MCGUIRE PK, JONES P, HARVEY I, WILLIAMS M, MCGUIRE PK, et coll. Morbid risk of schizophrenia for relatives of patients with cannabis-associated psychosis. *Schizophrenia Res* 1995, **15** : 277-281

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** : 807-820

MEIER MH, CASPI A, AMBLER A, HARRINGTON H, HOUTS R, et coll. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012, **109** : E2657-64

MENGLER L, KHMELINSKII A, DIEDENHOFEN M, PO C, STARING M, et coll. Brain maturation of the adolescent rat cortex and striatum: Changes in volume and myelination. *Neuroimage* 2013, **84C** : 35-44

- MERIKANGAS KR, LI JJ, STIPELMAN B, YU K, FUCITO L, et coll. The familial aggregation of cannabis use disorders. *Addiction* 2009, **104** : 622-629
- MESSINIS L, KYPRIANIDOU A, MALEFAKIS, PAPATHANASOPOULOS P. Neuropsychological deficits in long-term frequent cannabis users. *Neurology* 2006, **66** : 737-739
- MILLSAPS CL, AZRIN RL, MITTENBERG W. Neuropsychological effects of chronic cannabis use on the memory and intelligence of adolescents. *J Child Adolescent Subst Abuse* 1994, **3** : 47-55
- MIR A, OBAFEMI A, YOUNG A, KANE C. Myocardial infarction associated with use of the synthetic cannabinoid K2. *Pediatrics* 2011, **128** : e1622-e1627
- MITTLEMAN MA, LEWIS RA, MACLURE M, SHERWOOD JB, MULLER JE. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation* 2001, **103** : 2805-2809
- MONTGOMERY C, SEDDON AL, FISK JE, MURPHY PN, JANSARI A. Cannabis-related deficits in real-world memory. *Hum Psychopharmacol* 2012, **27** : 217-225
- MOORE BA, BUDNEY AJ. Tobacco smoking in marijuana-dependent outpatients. *J Subst Abuse* 2001, **13** : 583-596
- MOORE TH, ZAMMIT S, LINGFORD-HUGHES A, BARNES TR, JONES PB, et coll. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007, **370** : 319-328
- MORGAN CJ, SCHAFER G, FREEMAN TP, CURRAN HV. Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study: naturalistic study. *Br J Psychiatry* 2010, **197** : 285-290
- MORRISON PD, ZOIS V, MCKEOWN DA, LEE TD, HOLT DW, et coll. The acute effects of synthetic intravenous Delta9-tetrahydrocannabinol on psychosis, mood and cognitive functioning. *Psychol Med* 2009, **39** : 1607-1616
- MORVAN Y, ROUVIER J, OLIE JP, LOO H, KREBS MO. Student's use of illicit drugs: a survey in a preventive health service. *Encephale* 2009, **35** (Suppl 6) : S202-S208
- MURA P, CHATELAIN C, DUMESTRE V, GAULIER JM, GHYSEL MH, et coll. Use of drugs of abuse in less than 30-year-old drivers killed in a road crash in France: a spectacular increase for cannabis, cocaine and amphetamines. *Forensic Sci Int* 2006, **160** : 168-172
- MURA P, KINTZ P, LUDES B, GAULIER JM, MARQUET P, et coll. Comparison of the prevalence of alcohol, cannabis and other drugs between 900 injured drivers and 900 control subjects: results of a French collaborative study. *Forensic Sci Int* 2003, **133** : 79-85
- MURPHY J, HOUSTON JE, SHEVLIN M, ADAMSON G. Childhood sexual trauma, cannabis use and psychosis: statistically controlling for pre-trauma psychosis and psychopathology. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2013, **48** : 853-861
- MURRAY RM, MORRISON PD, HENQUET C, DI FORTI M. Cannabis, the mind and society: the hash realities. *Nat Rev Neurosci* 2007, **8** : 885-895
- 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** : 732-740

NUSSBAUM A, THURSTONE C, BINSWANGER I. Medical marijuana use and suicide attempt in a patient with major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2011, **168** : 778-781

OFDT (OBSERVATOIRE FRANÇAIS DES DROGUES ET TOXICOMANIES). Drogues, Chiffres clés, 5^e édition. OFDT, Juin 2013. <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/dcc2013.pdf>

O'SHEA M, MCGREGOR IS, MALLET PE. Repeated cannabinoid exposure during perinatal, adolescent or early adult ages produces similar longlasting deficits in object recognition and reduced social interaction in rats. *J Psychopharmacol* 2006, **20** : 611-621. Epub 2006 May 19.

PATTIJ T, WISKERKE J, SCHOFFELMEER AN. Cannabinoid modulation of executive functions. *Eur J Pharmacol* 2008, **585** : 458-463

PEDERSEN W. Does cannabis use lead to depression and suicidal behaviours? A population-based longitudinal study. *Acta Psychiatr Scand* 2008, **118** : 395-403

PETERS EN, BUDNEY AJ, CARROLL KM. Clinical correlates of co-occurring cannabis and tobacco use: a systematic review. *Addiction* 2012, **107** : 1404-1417

PIONTEK D, KRAUS L, LEGLEYE S, BÜHRINGER G. The validity of DSM-IV cannabis abuse and dependence criteria in adolescents and the value of additional cannabis use indicators. *Addiction* 2011, **106** : 1137-1145

PLETCHER MJ, VITTINGHOFF E, KALHAN R, RICHMAN J, SAFFORD M, et coll. Association between marijuana exposure and pulmonary function over 20 years. *JAMA* 2012, **307** : 173-181

POPEHGJR, GRUBERAJ, HUDSONJI, HUESTISMA, YURGELUN-TODDD. Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Arch Gen Psychiatry* 2001, **58** : 909-915

POPE HG, GRUBER AJ, HUDSON JI, COHANE G, HUESTIS MA, YURGELUN-TODD D. Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association? *Drug Alcohol Depen* 2003, **69** : 303-310

POULTON RG, BROOKE M, MOFFITT TE, STANTON WR, SILVA PA. Prevalence and correlates of cannabis use and dependence in young New Zealanders. *N Z Med J* 1997, **110** : 68-70

PREUSS UW, WATZKE AB, ZIMMERMANN J, WONG JW, SCHMIDT CO. Cannabis withdrawal severity and short-term course among cannabis-dependent adolescent and young adult inpatients. *Drug Alcohol Depend* 2010, **106** : 133-141

PRICE C, HEMMINGSSON T, LEWIS G, ZAMMIT S, ALLEBECK P. Cannabis and suicide: longitudinal study. *Br J Psychiatry* 2009, **195** : 492-497

QUINN HR, MATSUMOTO I, CALLAGHAN PD, LONG LE, ARNOLD JC, et coll. Adolescent rats find repeated Delta(9)-THC less aversive than adult rats but display greater residual cognitive deficits and changes in hippocampal protein expression following exposure. *Neuropsychopharmacology* 2008, **33** : 1113-1126

RAIS M, VAN HAREN NE, CAHN W, SCHNACK HG, LEPAGE C, et coll. Cannabis use and progressive cortical thickness loss in areas rich in CB1 receptors during the first five years of schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010, **20** : 855-865

- RAMAEKERS JG, BERGHAUS G, VAN LAAR M, DRUMMER OH. Dose related risk of motor vehicle crashes after cannabis use. *Drug Alcohol Depend* 2004, **73** : 109-119
- RASIC D, WEERASINGHE S, ASBRIDGE M, LANGILLE DB. Longitudinal associations of cannabis and illicit drug use with depression, suicidal ideation and suicidal attempts among Nova Scotia high school students. *Drug Alcohol Depend* 2013, **129** : 49-53
- RENARD J, KREBS MO, JAY TM, LE PEN G. Long-term cognitive impairments induced by chronic cannabinoid exposure during adolescence in rats: a strain comparison. *Psychopharmacology (Berl)* 2013, **225** : 781-790
- ROBINSON L, GOONAWARDENA AV, PERTWEE RG, HAMPSON RE, RIEDEL G. The synthetic cannabinoid HU210 induces spatial memory deficits and suppresses hippocampal firing rate in rats. *Br J Pharmacol* 2007, **151** : 688-700
- ROCCHETTI M, CRESCINI A, BORGWARDT S, CAVERZASI E, POLITI P, et coll. Is cannabis neurotoxic for the healthy brain? A meta-analytical review of structural brain alterations in non-psychotic users. *Psychiatry Clin Neurosci* 2013, **67** : 483-492
- ROOKE SE, NORBERG MM, COPELAND J, SWIFT W. Health outcomes associated with long-term regular cannabis and tobacco smoking. *Addict Behav* 2013, **38** : 2207-2213
- ROSER P, GALLINAT J, WEINBERG G, JUCKEL G, GORYNIA I, STADELMANN AM. 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** : 284-292
- ROSER P, JUCKEL G, RENTZSCH J, NADULSKI T, GALLINAT J, STADELMANN AM. Effects of acute oral Delta9-tetrahydrocannabinol and standardized cannabis extract on the auditory P300 event-related potential in healthy volunteers. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008, **18** : 569-777
- RUBINO T, PAROLARO D. Cannabis abuse in adolescence and the risk of psychosis: A brief review of the preclinical evidence. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013 Aug 1. doi:pii: S0278-5846(13)00162-0. 10.1016/j.pnpbp.2013.07.020. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23916409.
- RUBINO T, PAROLARO D. Long lasting consequences of cannabis exposure in adolescence. *Mol Cell Endocrinol* 2008, **286** (1-2 Suppl 1) : S108-S113
- RUBINO T, REALINI N, BRAIDA D, ALBERIO T, CAPURRO V, et coll. The depressive phenotype induced in adult female rats by adolescent exposure to THC is associated with cognitive impairment and altered neuroplasticity in the prefrontal cortex. *Neurotox Res* 2009, **15** : 291-302
- RUIZ-VEGUILLA M, BARRIGÓN ML, HERNÁNDEZ L, RUBIO JL, GURPEGUI M, et coll. Dose-response effect between cannabis use and psychosis liability in a non-clinical population: evidence from a snowball sample. *J Psychiatr Res* 2013, **47** : 1036-1043
- SATTERTHWAITE TD, WOLF DH, ERUS G, RUPAREL K, ELLIOTT MA, et coll. Functional Maturation of the Executive System during Adolescence. *J Neurosci* 2013, **33** : 16249-16261
- SCHERF KS, SWEENEY JA, LUNA B. Brain basis of developmental change in visuospatial working memory. *J Cogn Neurosci* 2006, **18** : 1045-1058

SCHNEIDER M, DREWS E, KOCH M. Behavioral effects in adult rats of chronic prepubertal treatment with the cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2. *Behav Pharmacol* 2005, **16** : 447-454

SCHNEIDER M, KOCH M. The cannabinoid agonist WIN 55,212-2 reduces sensorimotor gating and recognition memory in rats. *Behav Pharmacol* 2002, **13** : 29-37

SCHREINER AM, DUNN ME. Residual effects of cannabis use on neurocognitive performance after prolonged abstinence: a meta-analysis. *Exp Clin Psychopharmacol* 2012, **20** : 420-429

SCHUBART CD, VAN GASTEL WA, BREETVELT EJ, BEETZ SL, OPHOFF RA, et coll. Cannabis use at a young age is associated with psychotic experiences. *Psychol Med* 2011, **41** : 1301-1310

SCHWEINSBURG AD, BROWN SA, TAPERT SF. The influence of marijuana use on neurocognitive functioning in adolescents. *Curr Drug Abuse Rev* 2008, **1** : 99-111

SCHWEINSBURG AD, SCHWEINSBURG BC, CHEUNG EH, BROWN GG, BROWN SA, TAPERT SF. fMRI response to spatial working memory in adolescents with comorbid marijuana and alcohol use disorders. *Drug Alcohol Depend* 2005, **79** : 201-210

SEVY S, SMITH GS, MA Y, DHAWAN V, CHALY T, et coll. Cerebral glucose metabolism and D2/D3 receptor availability in young adults with cannabis dependence measured with positron emission tomography. *Psychopharmacology (Berl)* 2008, **197** : 549-556

SHANNON EE, MATHIAS CW, DOUGHERTY DM, LIGUORI A. Cognitive impairments in adolescent cannabis users are related to THC levels. *Addictive Disorders & Their Treatment* 2010, **9** : 158-163

SINGH NN, PAN Y, MUENGTAWEEPONSA S, GELLER TJ, CRUZ-FLORES S. Cannabis-related stroke: case series and review of literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012, **21** : 555-560

SMITH MJ, THIRTHALLI J, ABDALLAH AB, MURRAY RM, COTTLER LB. Prevalence of psychotic symptoms in substance users: a comparison across substances. *Compr Psychiatry* 2009, **50** : 245-250

SOLOWIJ N, BATTISTI R. The Chronic Effects of Cannabis on Memory in Humans: A Review. *Current Drug Abuse Reviews* 2008, **1** : 81-98

SOLOWIJ N, JONES KA, ROZMAN ME, DAVIS SM, CIARROCHI J, et coll. Verbal learning and memory in adolescent cannabis users, alcohol users and non-users. *Psychopharmacology (Berl)* 2011, **216** : 131-144

SOLOWIJ N, STEPHENS RS, ROFFMAN RA, BABOR T, KADDEN R, et coll. Marijuana Treatment Project Research Group. Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA* 2002, **287** : 1123-1131

SOLOWIJ N, YUCEL M, LORENZETTI V, LUBMAN D. Does cannabis cause lasting brain damage? In : *Marijuana and Madness*. CASTLE D, MURRAY RM, D'SOUZA DC (Eds). Cambridge: Cambridge University Press, 2012 : 103-113

STEFANIS NC, DELESPAUL P, HENQUET C, BAKOULA C, STEFANIS CN, VAN OS J. Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. *Addiction* 2004, **99** : 1333-1341

STEFANIS NC, DRAGOVIC M, POWER BD, JABLENSKY A, CASTLE D, MORGAN VA. Age at Initiation of Cannabis Use Predicts Age at Onset of Psychosis: The 7- to 8-Year Trend. *Schizophr Bull* 2013, **39** : 251-254

STINSON FS, RUAN WJ, PICKERING R, GRANT BF. Cannabis use disorders in the USA: prevalence, correlates and co-morbidity. *Psychol Med* 2006, **36** : 1447-1460

STOKES PR, EGERTON A, WATSON B, REID A, LAPPIN J, et coll. History of cannabis use is not associated with alterations in striatal dopamine D2/D3 receptor availability. *J Psychopharmacol* 2012, **26** : 144-149

STOWKOWY J, ADDINGTON J. Predictors of a clinical high risk status among individuals with a family history of psychosis. *Schizophr Res* 2013, **147** : 281-286

SWENDSEN J, BURSTEIN M, CASE B, CONWAY KP, DIERKER L, et coll. Use and abuse of alcohol and illicit drugs in US adolescents: results of the National Comorbidity Survey-Adolescent Supplement. *Arch Gen Psychiatry* 2012, **69** : 390-398

SWIFT W, COFFEY C, CARLIN JB, DEGENHARDT L, PATTON GC. Adolescent cannabis users at 24 years: trajectories to regular weekly use and dependence in young adulthood. *Addiction* 2008, **103** : 1361-1370

SWIFT W, COFFEY C, DEGENHARDT L, CARLIN JB, ROMANIUK H, PATTON GC. Cannabis and progression to other substance use in young adults: findings from a 13-year prospective population-based study. *J Epidemiol Community Health* 2012, **66** : e26

TAIT RJ, MACKINNON A, CHRISTENSEN H. Cannabis use and cognitive function: 8-year trajectory in a young adult cohort. *Addiction* 2011, **106** : 2195-2203

TAMM L, EPSTEIN JN, LISDAHL KM, MOLINA B, TAPERT S, et coll. Impact of ADHD and cannabis use on executive functioning in young adults. *Drug Alcohol Depend* 2013, **133** : 607-614

TAPERT SF, GRANHOLM E, LEEDY NG, BROWN SA. Substance use and withdrawal: neuropsychological functioning over 8 years in youth. *J Int Neuropsychol Soc* 2002, **8** : 873-883

TEESSON M, SLADE T, SWIFT W, MILLS K, MEMEDOVIC S, et coll. Prevalence, correlates and comorbidity of DSM-IV Cannabis Use and Cannabis Use Disorders in Australia. *Aust N Z J Psychiatry* 2012, **46** : 1182-1192

TENNSTEDT D, SAINT-REMY A. Cannabis and skin diseases. *Eur J Dermatol* 2011, **21** : 5-11

TETRAULT JM, CROTHERS K, MOORE BA, MEHRA R, CONCATO J, FIELLIN DA. Effects of marijuana smoking on pulmonary function and respiratory complications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007, **167** : 221-228

TREZZA V, CUOMO V, VANDERSCHUREN LJ. Cannabis and the developing brain: insights from behavior. *Eur J Pharmacol* 2008, **585** : 441-452

TROISI A, PASINI A, SARACCO M, SPALLETTA G. Psychiatric symptoms in male cannabis users not using other illicit drugs. *Addiction* 1998, **93** : 487-492

URBAN NB, SLIFSTEIN M, THOMPSON JL, XU X, GIRGIS RR, et coll. Dopamine release in chronic cannabis users: a [¹¹C]raclopride positron emission tomography study. *Biol Psychiatry* 2012, **71** : 677-683

VAN DEN BREE MB, PICKWORTH WB. Risk factors predicting changes in marijuana involvement in teenagers. *Arch Gen Psychiatry* 2005, **62** : 311-319

VAN DER MEER FJ, VELTHORST E, MEIJER CJ, MACHIELSEN MW, DE HAAN L. Cannabis use in patients at clinical high risk of psychosis: impact on prodromal symptoms and transition to psychosis. *Curr Pharm Des* 2012, **18** : 5036-5044

VAN DER POL P, LIEBREGTS N, DE GRAAF R, TEN HAVE M, KORF DJ, et coll. Mental health differences between frequent cannabis users with and without dependence and the general population. *Addiction* 2013, **108** : 1459-1469

VAN ELSLANDE P, JAFFARD M, FOURNIER JY, FOUQUET K. Stupéfiants et accidents mortels (projet SAM) - Analyse accidentologique. OFDT Mai 2011, 67 p. www.ofdt.fr

VAN LAAR M, VAN DORSELAER S, MONSHOUWER K, DE GRAAF R. Does cannabis use predict the first incidence of mood and anxiety disorders in the adult population? *Addiction* 2007, **102** : 1251-1260

VAN OS J, BAK M, HANSSSEN M BIJL RV, DE GRAAF R, VERDOUX H. Cannabis use and psychosis : a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiology* 2002, **156** : 319-327

VAN ROSSUM I, BOOMSMA M, TENBACK D, REED C, VAN OS J; EMBLEM ADVISORY BOARD. Does cannabis use affect treatment outcome in bipolar disorder? A longitudinal analysis. *J Nerv Ment Dis* 2009, **197** : 35-40

VAN WINKEL R. Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) Investigators. Family-based analysis of genetic variation underlying psychosis-inducing effects of cannabis: sibling analysis and proband follow-up. *Arch Gen Psychiatry* 2011, **68** : 148-157

VERDOUX H, GINDRE C, SORBARA F, TOURNIER M, SWENDSEN JD. Effects of cannabis and psychosis vulnerability in daily life: an experience sampling test study. *Psychol Med* 2003, **33** : 23-32

VERDOUX H. Factors associated with risk of relapse and outcome of persons with schizophrenia. *Rev Prat* 2013, **63** : 343-348

VERWEIJ KJ, ZIETSCH BP, LYNKEY MT, MEDLAND SE, NEALE MC, et coll. Genetic and environmental influences on cannabis use initiation and problematic use: a meta-analysis of twin studies. *Addiction* 2010, **105** : 417-430

VON SYDOW K, LIEB R, PFISTER H, HÖFLER M, SONNTAG H, WITTCHEM HU. The natural course of cannabis use, abuse and dependence over four years: a longitudinal community study of adolescents and young adults. *Drug Alcohol Depend* 2001, **64** : 347-361

WEINSTEIN A, BRICKNER O, LERMAN H, GREMLAND M, BLOCH M, et coll. A study investigating the acute dose– response effects of 13 mg and 17 mg Δ^9 - tetrahydrocannabinol on cognitive–motor skills, subjective and autonomic measures in regular users of marijuana. *J Psychopharmacol* 2008, **22** : 441-451

WINDLE M, WEISNER M. Trajectories of marijuana use from adolescence to young adulthood: predictors and outcomes. *Dev Psychopathol* 2004, **16** : 1007-1027

WINSTOCK AR, BARRATT MJ. The 12-month prevalence and nature of adverse experiences resulting in emergency medical presentations associated with the use of synthetic cannabinoid products. *Hum Psychopharmacol* 2013, **28** : 390-393

- WITTCHEN HU, JACOBI F, REHM J, GUSTAVSSON A, SVENSSON M, et coll. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011, **21** : 655-679
- WIUM-ANDERSEN IK, WIUM-ANDERSEN MK, BECKER U, THOMSEN SF. Predictors of age at onset of tobacco and cannabis use in Danish adolescents. *Clin Respir J* 2010, **4** : 162-167
- WOLFF V, LAUER V, ROUYER O, SELLAL F, MEYER N, et coll. Cannabis use, ischemic stroke, and multifocal intracranial vasoconstriction: a prospective study in 48 consecutive young patients. *Stroke* 2011, **42** : 1778-1780
- WOOD KE. Exposure to Bath Salts and Synthetic Tetrahydrocannabinol from 2009 to 2012 in the United States. *J Pediatr* 2013, **163** : 213-216
- YÜCEL M, SOLOWIJ N, RESPONDEK C, WHITTLE S, FORNITO A, et coll. Regional Brain abnormalities associated with long-term heavy cannabis use. *Arch Gen Psychiatry* 2008, **65** : 694-701
- ZALESKY A, SOLOWIJ N, YÜCEL M, LUBMAN DI, TAKAGI M, et coll. Effect of long-term cannabis use on axonal fibre connectivity. *Brain* 2012, **135** : 2245-2255
- 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** : 1199
- ZVOLENSKY MJ, LEWINSOHN P, BERNSTEIN A, SCHMIDT NB, BUCKNER JD, et coll. Prospective associations between cannabis use, abuse, and dependence and panic attacks and disorder. *J Psychiatr Res* 2008, **42** : 1017-1023