

COMMUNICATION

Cannabis chez les enfants et les adolescents : impacts et conséquences

MOTS-CLÉS : CANNABIS. SANTÉ MENTALE. ENFANT. ADDICTION

Cannabis use among children and adolescents: impacts and consequences

KEY-WORDS (Index medicus): CANNABIS. MENTAL HEALTH. CHILD. BEHAVIOR, ADDICTIVE

Emmanuelle PEYRET *, Richard DELORME *, **

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Engager une politique de santé pour la prévention et le traitement de la consommation de cannabis est une véritable nécessité en France, compte tenu de la prévalence de la consommation chez les enfants et les adolescents. Mettre en place cette politique nécessite de mieux connaître le système endo-cannabinoïde et l'impact de la prise de cannabis exogène dans cette population à risque. Le cerveau des enfants et des adolescents continue à connaître un développement important jusqu'à l'âge d'environ 25 ans et de ce fait, la consommation de cannabis, tout spécifiquement dans cette tranche d'âge, confère un risque spécifique en terme de dépendance (fréquence et intensité), mais aussi en terme d'impact cérébral, cognitif et émotionnel. Cet article fait la synthèse des données de la littérature, offrant une vision médicale des risques et des conséquences de la consommation de cannabis.

* Service de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Hôpital Robert Debré, APHP, Paris, France

** Laboratoire Génétique Humaine et Fonction Cognitive, Institut Pasteur, Paris. Faculté de Médecine, Université Paris 7 Denis Diderot, France Service d'addictologie Moreau de Tours, Centre Hospitalier Ste-Anne, Paris.

Tirés à part : Professeur Richard DELORME, Service de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Hôpital Robert Debré, 48 boulevard Sérurier — 75019 Paris ; e-mail : richard.delorme@rdb.aphp.fr

Article reçu le 3 avril 2014.

SUMMARY

A health policy for the prevention and treatment of cannabis-related disorders is urgently needed in France, given the high prevalence of cannabis use among children and adolescents. Such a policy will require a better understanding of the endo-cannabinoid system and the impact of exogenous cannabinoids in this fragile population. The brain continues to undergo significant development until the age of about 25 years, and cannabis consumption by young people therefore carries specific risks of dependence (frequency and intensity), and of neuroanatomical, cognitive and emotional damage. This article summarizes the available data and offers a medical view of the risks and consequences of cannabis use by children and adolescents.

INTRODUCTION

Mieux comprendre la façon avec laquelle le cannabis produit ses effets a conduit les scientifiques à s'intéresser au fonctionnement et à l'homéostasie du système endo-cannabinoïde. La résine huileuse trouvée dans les feuilles et les fleurs de la plante de cannabis contient plusieurs substances chimiques appelées « cannabinoïdes » [par exemple, le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC)]. Fumer ou ingérer le cannabis et ses dérivés, produit des effets en inondant le cerveau avec des molécules projetant, loin de son équilibre chimique naturel, le système endo-cannabinoïde. Alors que beaucoup attribuent une « valeur morale négative » à l'expérience de l'ivresse cannabinoïde, et d'autres une valeur positive, la médecine, dont la psychiatrie, limite ses objectifs à la compréhension de la physiologie, à la prévention de la consommation et au traitement des conséquences de sa consommation. Tout particulièrement, de nombreuses études explorent les effets du cannabis sur les enfants et les adolescents, et ce pour cinq raisons principales : — i) le cerveau des enfants et des adolescents continue à connaître un développement important jusqu'à l'âge d'environ 25 ans [1] ; — ii) le risque accru pour les enfants et les adolescents, par rapport aux adultes, de devenir dépendants au cannabis, et la rapidité avec laquelle cette dépendance se produit ; — iii) l'intensité augmentée des effets délétères chez les enfants et les adolescents lors de la consommation de cannabis, avant même que la dépendance soit présente ; — iv) les changements structurels observés dans les cerveaux des jeunes consommateurs de cannabis ; et v) l'impact insidieux du cannabis sur les émotions et le raisonnement chez tous les utilisateurs.

DÉVELOPPEMENT DU CERVEAU CHEZ LES ENFANTS ET ADOLESCENTS

Le cerveau humain est un organe en permanente maturation au cours de l'enfance et de l'adolescence. Nous commençons l'expérience du monde et le développement de notre vie affective avec un cerveau en maturation, incapables de comprendre

le raisonnement abstrait ou limité dans les capacités à appréhender la réalité. À la puberté, le cerveau subit une croissance soudaine et étonnante, aboutissant à une réorganisation des réseaux cérébraux fonctionnels, autorisant en particulier un niveau plus élevé de compréhension de soi et du monde [2, 3]. Cette maturation progressive se produit tout au long de l'adolescence et implique l'ensemble du cerveau, y compris des structures impliquées dans le système endo-cannabinoïde. Ainsi, il convient de se demander si le cours normal du développement du cerveau durant cette période de réorganisation neuronale active, est altéré par une utilisation intensive de cannabis. Des travaux déjà anciens ont montré un profond remaniement des récepteurs cannabinoïdes durant le développement du cerveau chez les adolescents [4]. Ce remodelage du système neuronal endo-cannabinoïde tout au long de l'adolescence, influence plus largement le développement du cerveau. L'organisation des voies cérébrales à longue distance semble être facilitée par le système endo-cannabinoïde [5]. Il en est de même que la maturation des autres systèmes de neurotransmetteurs [6]. L'exposition à une stimulation excessive du système endo-cannabinoïde par des substances exogènes, au cours des premières phases de développement, a montré des altérations dans le développement normal des endorphines, du glutamate, du GABA, des systèmes monoaminergiques sérotoninergiques et catécholaminergiques (par exemple, l'adrénaline et la dopamine). La connaissance de l'impact du cannabis sur le développement du cerveau ressemble à un grand puzzle inachevé. La recherche a révélé des milliers de pièces du puzzle, mais l'image finale reste encore floue. La science n'a pas découvert l'ensemble des pièces majeures de ce puzzle. Cependant, il est certain que la période critique du développement cérébral à l'adolescence survient au moment où le système endo-cannabinoïde est sur-stimulé par la consommation de cannabis, période où le système endo-cannabinoïde est un acteur clef du développement du cerveau.

ADDICTION AU CANNABIS CHEZ LES ENFANTS ET ADOLESCENTS

Trois champs distincts de la recherche soulignent le caractère addictif de la consommation de cannabis. De nombreux travaux ont montré que les effets du cannabis influençaient le système de la récompense de manière similaire à celle des autres substances induisant des dépendances [7]. Les études menées chez l'animal ont montré de manière consistante qu'il existait un syndrome de sevrage au THC. Chez la souris, en particulier, apparaît un syndrome de sevrage lorsque le THC, le principal ingrédient actif du cannabis, est administré deux fois par jour pendant une semaine puis soudainement retiré [8]. Les études cliniques chez l'homme révèlent une tendance similaire aux symptômes de sevrage pendant les premières semaines d'abstinence [9]. Les symptômes les plus fréquents de sevrage au cannabis (rapportés par plus de 70 % des adolescents abstinents après une période de consommation régulière) comprennent la colère ou l'agressivité, la diminution de l'appétit ou du poids, l'irritabilité, la nervosité et anxiété, l'agitation, et des difficultés de sommeil, y compris des rêves étranges [9, 10]. Enfin, les études épidémiologiques soulignent

que la précocité de la consommation de cannabis est un facteur de risque majeur de dépendance. Alors que près de 9 % des individus adultes qui commencent à fumer du cannabis à 18 ans ou plus, satisfont les critères de la dépendance [11], près de 30 % deviennent dépendants s'ils commencent leur consommation durant l'enfance ou l'adolescence. Cette prévalence semble directement corrélée à la précocité de l'expérimentation du cannabis. Outre l'âge de début, la quantité consommée est un facteur de risque additionnel de dépendance. Ce risque de dépendance s'accroît à 35-40 % si la consommation, avant l'âge de 18 ans, est quasi-quotidienne voire quotidienne. Il est probable que la conjonction entre le développement cérébral et le développement de la personnalité chez les enfants et les adolescents, favorise l'émergence de cette dépendance au cannabis. Par exemple, environ 4,4 % des personnes qui commencent à fumer du cannabis après 21 ans deviennent dépendantes au cours des deux premières années d'utilisation, tandis que la dépendance s'installe chez 17,4 % des enfants de 13 ans, au cours des deux premières années de consommation (à noter que ces chiffres sont approximativement les mêmes que pour la dépendance à l'alcool).

IMPACT DU CANNABIS SUR LES FONCTIONS CÉRÉBRALES DES ENFANTS ET ADOLESCENTS

L'addiction ne représente pas le seul impact que le cannabis peut avoir sur les plus jeunes. Le cannabis produit une série d'impacts avant même que la dépendance ne soit établie. Les études soulignent que le cannabis peut affecter le fonctionnement du cerveau en développement, en induisant de plus grandes difficultés cognitives chez les enfants et les adolescents que chez les adultes. Des études récentes [12] ont montré que sur le plan comportemental, les adolescents consommateurs ou non de cannabis, ont des résultats lors de la réalisation de tâches cognitives non significativement différents, mais qui nécessitent le recrutement de plus de zones cérébrales pour accomplir la tâche chez les consommateurs, signe indirect de l'impact de la consommation sur la fonction cérébrale. Ces différences fonctionnelles semblent persister à distance de la consommation puisqu'elles restent observables après 28 jours d'abstinence effective [13, 14]. Alors que les adultes se rétablissent plus rapidement sur le plan cognitif, les adolescents consommateurs de cannabis montrent une diminution des capacités d'apprentissage et d'attention complexe. Il est probable que ces déficits cognitifs chez les fumeurs réguliers de cannabis expliquent, en partie, la diminution des performances scolaires fréquemment rapportées. Les adolescents qui ont fumé plus de 100 fois (il suffit de fumer 2 fois par week-end durant 2 années), quittent l'école 5,8 fois plus souvent, obtiennent un diplôme niveau lycée 4,5 fois moins souvent et entrent à l'université 3,3 fois moins souvent [15]. Les études de l'impact de l'exposition au cannabis pendant l'adolescence sur le développement affectif ont porté principalement sur l'anxiété et les troubles thymiques ultérieurs. L'impact est majeur, en particulier chez les femmes [16]. Il est clair que le cannabis augmente l'anxiété et diminue la sensibilité affective [17], favorisant

probablement l'émergence de troubles thymiques à tonalité dépressive. Enfin, le cannabis est un facteur de risque relativement élevé d'épisodes psychotiques [18]. Plusieurs études longitudinales dans cinq pays montrent que l'utilisation régulière de cannabis confère un risque doublé de développer une schizophrénie [19]. La consommation de cannabis est également associée à un plus jeune âge d'apparition de troubles psychotiques, notamment la schizophrénie [20, 21].

IMPACT DE LA CONSOMMATION DE CANNABIS SUR LES STRUCTURES CÉRÉBRALES CHEZ LES ENFANTS ET LES ADOLESCENTS

Le système endo-cannabinoïde cérébral se développe peu à peu, de la vie fœtale jusqu'à l'âge adulte, en synergie avec le reste du développement du cerveau [4], participant directement au développement d'autres structures cérébrales [22]. À la puberté, le cerveau subit une croissance explosive, en particulier dans les zones les plus riches en connexions intercellulaires. Cette phase précède une phase de « pruning »/élagage synaptique où les connexions impliquées dans les apprentissages par exemple seront renforcées, au détriment des connexions moins utilisées. Ce processus d'élagage dure jusqu'à l'âge d'environ 25 ans. Les chercheurs ont commencé à trouver des différences dans le volume cérébral chez les jeunes consommateurs de cannabis, par rapport à des adolescents non consommateurs, en particulier dans les zones à forte densité de récepteurs cannabinoïdes. La stimulation excessive de ces récepteurs par le THC présent dans le cannabis pourrait interférer avec le processus d'élagage physiologique. Par exemple, l'utilisation du cannabis à l'adolescence contribuerait à l'augmentation asymétrique de la taille de l'hippocampe, structure essentielle pour l'apprentissage et la mémoire [23]. Le volume du cervelet, important en particulier pour le contrôle de la motricité fine, est augmenté chez les jeunes usagers de cannabis [23]. L'amygdale, importante dans la réponse émotionnelle, semble elle-aussi augmentée son volume de façon asymétrique chez les consommateurs de cannabis [24]. Enfin, l'épaisseur du cortex préfrontal apparaît diminuée chez les consommateurs adolescents de cannabis, en particulier chez ceux ayant consommé précocement [25]. Enfin, lors de consommations importantes et chroniques de cannabis débutant à l'adolescence, le volume de l'hippocampe et l'amygdale serait diminué significativement, respectivement de 12 et 7 % [26]. En outre, chez des animaux exposés de façon chronique au THC, le nombre de synapses serait diminué de 44 % dans l'hippocampe. L'exposition chronique à la stimulation excessive du système endo-cannabinoïde pourrait donc modifier la taille et la structure interne de plusieurs régions du cerveau, avec un impact plus important lorsque l'exposition se produit en début de vie.

EFFETS SUR LES ÉMOTIONS ET LE RAISONNEMENT LORS DE LA CONSOMMATION DE CANNABIS

Le cannabis a des effets à court et à long terme sur la gestion des émotions et le raisonnement émotionnel (c'est à dire durant la phase de consommation et à distance de la consommation aiguë) [27].

La prise de cannabis diminue, en particulier, la concentration de récepteurs cannabinoïdes dans l'amygdale [28]. L'utilisation quotidienne de cannabis, réduit la quantité des récepteurs cannabinoïdes dans l'amygdale d'environ 25 % [5]. Cette réduction des récepteurs cannabinoïdes dans l'amygdale pourrait donc avoir des conséquences importantes sur la gestion émotionnelle de l'individu. Il a été récemment montré une corrélation inverse entre le nombre des récepteurs cannabinoïdes dans l'amygdale et la capacité de l'individu à être inhibé [29, 30]. Un niveau élevé de récepteurs cannabinoïdes favorise la réactivité de l'amygdale à la nouveauté, conduisant les individus à un évitement et une inhibition. À l'inverse, la baisse des récepteurs cannabinoïdes diminue la réactivité de l'amygdale à la nouveauté, et donc favorise la recherche de la nouveauté pour l'individu. Sachant que la consommation de cannabis modifie de manière importante la concentration des récepteurs cannabinoïdes dans l'amygdale, cela pourrait modifier, de manière significative, le degré d'inhibition de l'individu face à la nouveauté. Au-delà de la capacité de l'amygdale à répondre à la nouveauté, elle est impliquée plus largement dans la réceptivité émotionnelle de l'individu. Par exemple, des études montrent que l'amygdale réagit à des expressions faciales exprimant la peur lors de stimuli subliminaux [31]. Les individus consommateurs de cannabis montrent une diminution de la réponse amygdalienne à ces stimuli non conscients. Également, la réponse de l'amygdale à des stimuli exprimant la menace est inversement corrélée à la quantité de cannabis fumée par un individu [32].

De nombreux travaux soulignent également que le système endo-cannabinoïde intervient dans la capacité qu'a le cerveau à oublier les souvenirs douloureux [33]. Ainsi la diminution du tonus endo-cannabinoïde empêche l'extinction de l'apprentissage aversif et à l'inverse, l'augmentation du tonus endo-cannabinoïde favorise l'oubli des expériences aversives. La mesure de la réactivité amygdalienne chez des personnes souffrant de Syndrome de Stress post-traumatique (caractérisé en partie par l'incapacité à réprimer les réactions aux événements traumatiques) révèlent l'extrême réactivité de l'amygdale aux visages effrayants [34]. Cela pourrait expliquer pourquoi le cannabis est souvent pris de manière abusive par les personnes souffrant de Syndrome de Stress post-traumatique, puisque le THC diminue l'activité dans l'amygdale et donc favorise temporairement l'extinction des souvenirs aversifs. Bien que cela semble suggérer que le cannabis pourrait être utile dans le Syndrome de Stress post-traumatique, ce serait négliger que l'extinction de souvenirs aversif survient uniquement avec un sous-type spécifique des récepteurs cannabinoïdes, alors que le THC interagit avec l'ensemble des récepteurs cannabinoïdes

[6]. Ainsi, si le rôle de notre système endo-cannabinoïde favorise l'extinction des souvenirs aversifs, la prise de cannabis pourrait empêcher l'individu à apprendre des expériences négatives. En conséquence, l'ivresse cannabinoïde euphorique prédominerait sur tous les aspects négatifs de l'expérience négative de la prise de cannabis. Si l'effet du cannabis sur les expériences négatives semble très hypothétique, il est utile d'examiner plus précisément les études utilisant l'*Iowa Gambling test*, qui évalue les réactions aux pertes et gains [35]. La consommation importante de cannabis diminue la réponse du cerveau à des pertes, entraînant les individus à faire des choix basés plus sur les gains que sur l'intensité des pertes. L'expérience aversive apparaît donc réduite chez ces individus. Plus généralement, le déficit de mentalisation des stratégies inefficaces chez l'enfant et l'adolescent consommateur de cannabis, s'avère néfaste pour son développement psychologique [36].

Ainsi, les études les plus récentes soulignent l'impact cognitif/émotionnel de la prise de cannabis. Cet impact apparaît subtil puisqu'au niveau cérébral, il semble y avoir des mécanismes de compensations, favorisant le recrutement d'un plus grand nombre de structures cérébrales pour accomplir la tâche [37]. Cependant, certaines études soulignent de véritables déficits, en particulier en terme de mémoire prospective (qui nécessite une planification et ordonnancement) chez les utilisateurs de cannabis [38].

CONCLUSION

Les enfants et les adolescents sont donc plus à risque de devenir dépendants au cannabis, et la dépendance arrive rapidement. En dehors de la dépendance elle-même, les enfants et les adolescents sont plus affectés par la prise de cannabis, en particulier en termes cognitifs. Des effets subtils de la consommation de cannabis sur la gestion des émotions ont été démontrés chez tous les utilisateurs de cannabis, avec un impact particulier pour les personnes dont le cerveau et le développement psychologique restent inachevés [39]. Bien que la majorité des enfants et des adolescents qui consomment du cannabis, ne deviennent dépendants et ne sont pas manifestement affectés, il n'en demeure pas moins que l'impact direct du cannabis n'est pas nul, même à distance de la prise aiguë. La très grande majorité des preuves scientifiques fournit une justification adéquate des politiques publiques qui découragent et retardent la consommation de cannabis chez les enfants et les adolescents. Cependant, si notre objectif doit être de limiter l'accès au cannabis chez les plus jeunes, il n'est pas clair de « dégager » la meilleure politique de santé pour y aboutir. Il est évident qu'il faut fournir aux écoles les ressources nécessaires pour identifier et aider les élèves à ne pas consommer du cannabis, construire un système de prévention/éducation communautaire, évaluer les jeunes de moins de 18 ans, et enfin pour orienter de façon adéquate les jeunes qui sont devenus dépendants du cannabis. La politique de répression paraît, à elle-seule, une stratégie peu ou pas efficace pour porter l'ensemble de ces initiatives.

RÉFÉRENCES

- [1] Giedd JN. Structural magnetic resonance imaging of the adolescent brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004 Jun;1021:77-85.
- [2] Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004 May 25; 101(21):8174-9.
- [3] Yurgelun-Todd DA, Killgore WD. Fear-related activity in the prefrontal cortex increases with age during adolescence: a preliminary fMRI study. *Neuroscience letters*. 2006 Oct 9; 406(3):194-9.
- [4] Fernandez-Ruiz J, Berrendero F, Hernandez ML, Ramos JA. The endogenous cannabinoid system and brain development. *Trends in Neurosciences*. 2000 Jan;23(1):14-20.
- [5] Romero J, Garcia-Palomero E, Berrendero F, Garcia-Gil L, Hernandez ML, Ramos JA, et al. Atypical location of cannabinoid receptors in white matter areas during rat brain development. *Synapse*. 1997 Jul;26(3):317-23.
- [6] Trezza V, Cuomo V, Vanderschuren LJ. Cannabis and the developing brain: insights from behavior. *European Journal of Pharmacology*. 2008 May 13;585(2-3):441-52.
- [7] Kolb B, Gorny G, Limebeer CL, Parker LA. Chronic treatment with Delta-9-tetrahydrocannabinol alters the structure of neurons in the nucleus accumbens shell and medial prefrontal cortex of rats. *Synapse*. 2006 Nov;60(6):429-36.
- [8] Tanda G, Goldberg SR. Cannabinoids: reward, dependence, and underlying neurochemical mechanisms-a review of recent preclinical data. *Psychopharmacology*. 2003 Sep;169(2):115-34.
- [9] Budney AJ, Hughes JR. The cannabis withdrawal syndrome. *Current opinion in psychiatry*. 2006 May;19(3):233-8.
- [10] Hasin DS, Keyes KM, Alderson D, Wang S, Aharonovich E, Grant BF. Cannabis withdrawal in the United States: results from NESARC. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2008 Sep;69(9):1354-63. PubMed PMID: 19012815.
- [11] Budney AJ, Roffman R, Stephens RS, Walker D. Marijuana dependence and its treatment. *Addiction Science & Clinical Practice*. 2007 Dec;4(1):4-16. PubMed PMID: 18292704.
- [12] Tapert SF, Schweinsburg AD, Drummond SP, Paulus MP, Brown SA, Yang TT, et al. Functional MRI of inhibitory processing in abstinent adolescent marijuana users. *Psychopharmacology*. 2007 Oct;194(2):173-83. PubMed PMID: 17558500.
- [13] Medina KL, Schweinsburg AD, Cohen-Zion M, Nagel BJ, Tapert SF. Effects of alcohol and combined marijuana and alcohol use during adolescence on hippocampal volume and asymmetry. *Neurotoxicology and Teratology*. 2007 Jan-Feb;29(1):141-52. PubMed PMID: 17169528.
- [14] 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. *Addictive behaviors*. 2010 Nov;35(11):970-6. PubMed PMID: 20621421.
- [15] Fergusson DM, Horwood LJ, Swain-Campbell NR. Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychological Medicine*. 2003 Jan;33(1):15-21.
- [16] ter Bogt TF, de Looze M, Molcho M, Godeau E, Hublet A, Kokkevi A, et al. Do societal wealth, family affluence and gender account for trends in adolescent cannabis use? A 30 country cross-national study. *Addiction*. 2014 Feb;109(2):273-83.

- [17] Limonero JT, Tomas-Sabado J, Fernandez-Castro J. Perceived emotional intelligence and its relation to tobacco and cannabis use among university students. *Psicothema*. 2006;18 Suppl:95-100.
- [18] Goerke D, Kumra S. Substance abuse and psychosis. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. 2013 Oct;22(4):643-54.
- [19] 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 Nov 23;325(7374):1199.
- [20] Veen ND, Selten JP, van der Tweel I, Feller WG, Hoek HW, Kahn RS. Cannabis use and age at onset of schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*. 2004 Mar;161(3):501-6.
- [21] Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM. Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *Journal of Psychopharmacology*. 2005 Mar;19(2):187-94.
- [22] Tortoriello G, Morris CV, Alpar A, Fuzik J, Shirran SL, Calvigioni D, et al. Miswiring the brain: Delta9-tetrahydrocannabinol disrupts cortical development by inducing an SCG10/stathmin-2 degradation pathway. *The EMBO Journal*. 2014 Jan 27.
- [23] 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. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. 2007 Sep;13(5):807-20.
- [24] McQueeney T, Padula CB, Price J, Medina KL, Logan P, Tapert SF. Gender effects on amygdala morphometry in adolescent marijuana users. *Behavioural Brain Research*. 2011 Oct 10;224(1):128-34. PubMed PMID: 21664935.
- [25] Cheetham A, Allen NB, Whittle S, Simmons JG, Yucel M, Lubman DI. Orbitofrontal volumes in early adolescence predict initiation of cannabis use: a 4-year longitudinal and prospective study. *Biological Psychiatry*. 2012 Apr 15;71(8):684-92.
- [26] Yucel M, Solowij N, Respondek C, Whittle S, Fornito A, Pantelis C, et al. Regional brain abnormalities associated with long-term heavy cannabis use. *Archives of GENERAL psychiatry*. 2008 Jun;65(6):694-701.
- [27] Fontes MA, Bolla KI, Cunha PJ, Almeida PP, Jungerman F, Laranjeira RR, et al. Cannabis use before age 15 and subsequent executive functioning. *The British Journal of Psychiatry : the Journal of Mental Science*. 2011 Jun;198(6):442-7.
- [28] Katona I, Rancz EA, Acsady L, Ledent C, Mackie K, Hajos N, et al. Distribution of CB1 cannabinoid receptors in the amygdala and their role in the control of GABAergic transmission. *The Journal of Neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2001 Dec 1; 21(23):9506-18.
- [29] Van Laere K, Goffin K, Bormans G, Casteels C, Mortelmans L, de Hoon J, et al. Relationship of type 1 cannabinoid receptor availability in the human brain to novelty-seeking temperament. *Archives of General Psychiatry*. 2009 Feb;66(2):196-204.
- [30] Churchwell JC, Carey PD, Ferrett HL, Stein DJ, Yurgelun-Todd DA. Abnormal striatal circuitry and intensified novelty seeking among adolescents who abuse methamphetamine and cannabis. *Developmental Neuroscience*. 2012;34(4):310-7.
- [31] Gruber SA, Rogowska J, Yurgelun-Todd DA. Altered affective response in marijuana smokers: an fMRI study. *Drug and alcohol dependence*. 2009 Nov 1;105(1-2):139-53.
- [32] Cornelius JR, Aizenstein HJ, Hariri AR. Amygdala reactivity is inversely related to level of cannabis use in individuals with comorbid cannabis dependence and major depression. *Addictive Behaviors*. 2010 Jun;35(6):644-6.
- [33] Chhatwal GS, McMillan DJ. Uncovering the mysteries of invasive streptococcal diseases. *Trends in molecular medicine*. 2005 Apr;11(4):152-5.

- [34] Shin LM, Wright CI, Cannistraro PA, Wedig MM, McMullin K, Martis B, et al. A functional magnetic resonance imaging study of amygdala and medial prefrontal cortex responses to overtly presented fearful faces in posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*. 2005 Mar;62(3):273-81.
- [35] Wesley MJ, Hanlon CA, Porrino LJ. Poor decision-making by chronic marijuana users is associated with decreased functional responsiveness to negative consequences. *Psychiatry Research*. 2011 Jan 30;191(1):51-9.
- [36] Griffith-Lendering MF, Huijbregts SC, Vollebergh WA, Swaab H. Motivational and cognitive inhibitory control in recreational cannabis users. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2012;34(7):688-97.
- [37] Becker B, Wagner D, Gouzoulis-Mayfrank E, Spuentrup E, Daumann J. Altered parahippocampal functioning in cannabis users is related to the frequency of use. *Psychopharmacology*. 2010 May;209(4):361-74.
- [38] Jager G, Block RI, Luijten M, Ramsey NF. Cannabis use and memory brain function in adolescent boys: a cross-sectional multicenter functional magnetic resonance imaging study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2010 Jun;49(6):561-72, 72 e1-3.
- [39] Degenhardt L, Whiteford HA, Ferrari AJ, Baxter AJ, Charlson FJ, Hall WD, et al. Global burden of disease attributable to illicit drug use and dependence: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013 Nov 9;382(9904):1564-74.