

Cannabis et adolescence :

La consommation de cannabis à l'adolescence est fréquente, pour ne pas dire banale. Si, dans la plupart des cas, aucune conséquence importante n'est perceptible en dehors des effets immédiats, des répercussions à long terme peuvent parfois survenir. Nous faisons ici un point sur les données actuelles de la littérature sur cette question.

L'ADOLESCENCE CÉRÉBRALE, UNE PÉRIODE « CRITIQUE »

L'adolescence est une période de maturation cérébrale particulièrement active où se produisent plusieurs mécanismes complexes incluant myélinisation, élimination synaptique, réduction de la substance grise (Millan *et al.*, 2015). L'imagerie révèle par exemple une réduction de la substance grise dans les régions du cortex préfrontal et temporal interne et une augmentation de la substance blanche. Cette maturation commence par la puberté (vers 10-12 ans) et s'étend jusqu'à 25 ou 30 ans. Ces processus ne sont ni linéaires, ni homogènes, engendrant des déséquilibres dans la régulation du comportement avec une hypersensibilité émotionnelle (sensibilité à la récompense) alors que les régions impliquées dans la planification et la capacité d'inhibition (régions préfrontales) mûrissent plus tardivement. Ce déséquilibre fonctionnel cortico-sous cortical chez les adolescents est peut-être à l'origine de la forte prévalence d'expériences « quasi-psychotiques » (« *psychotic-like experiences* » : pensée magique, expériences perceptives inhabituelles) et de la recherche de nouvelles expériences, comme la prise d'alcool et de cannabis.

La consommation de cannabis durant l'adolescence peut entraîner des modifications cérébrales durables et interférer avec la régulation de la maturation du cerveau. Elle augmente le risque de troubles psychotiques et cognitifs mais aussi de troubles de l'humeur, anxieux ou dépressifs.

Marie-Odile KREBS

Professeur de psychiatrie, équipe physiopathologie des maladies psychiatriques (IPNP), Inserm, Université Paris Descartes, Institut de Psychiatrie CNRS, Service hospitalo universitaire, GHU-Paris Psychiatrie et Neurosciences, site Sainte-Anne, Paris.

© Fabien Provost, ddt Frob.



la mauvaise rencontre



L'adolescence est donc vue aujourd'hui comme une période « critique », au même titre que les phases du développement précoce : perturber des processus devant avoir lieu durant cette période peut avoir des conséquences à plus long terme. C'est aussi une période de fragilité par rapport au risque d'émergence d'un trouble psychiatrique (75 % des pathologies psychiatriques de l'adulte débutent avant 25 ans), mais également une période d'opportunité pour traiter rapidement, pendant laquelle les interventions thérapeutiques auront un impact sur le long terme et pourront potentiellement prévenir les complications.

LES CANNABINOÏDES ENDOGÈNES

Parmi les nombreux signaux chimiques permettant la transmission synaptique dans le cerveau (comme le système dopaminergique, sérotoninergique, gabaergique ou glutamatergique), il existe un système cannabinoïde endogène. Il comprend des récepteurs aux cannabinoïdes et des substances endogènes pouvant les activer : les endocannabinoïdes (eCB) notamment l'anandamide ou le 2-arachidonoylglycérol (2-AG) synthétisés « à la demande » à partir de précurseurs phospholipidiques de la membrane. Au niveau cérébral, les récepteurs aux cannabinoïdes de type 1 (CB1R) sont largement présents et distribués. Très exprimés durant le développement, ils sont particulièrement concentrés au niveau du cervelet, où se coordonnent pensées et actions, et dans les zones limbiques du cerveau : l'amygdale où se régulent les émotions, l'hippocampe et le cortex préfrontal, régions de la mémoire et des fonctions exécutives (planification, inhibition, résolution de problèmes). Ces zones du cerveau jouent un rôle dans le traitement de l'information émotionnelle, l'apprentissage et la mémoire et sont impliquées dans les troubles neuropsychiatriques l'anxiété, la dépression et la schizophrénie (Godsil *et al.*, 2013). L'activation des CB1R induit, en rétro-contrôle, la synthèse et la libération d'endocannabinoïdes pouvant moduler la libération de neurotransmetteurs. En se liant aux récepteurs CB1, les cannabinoïdes régulent la transmission synaptique basale et la plasticité synaptique.

Les cannabinoïdes agissent sur les réseaux de récompense, en aigu en augmentant la libération de dopamine, tandis que l'utilisation chronique entraîne sa diminution (voir Curran *et al.*, 2016 ;



Krebs *et al.*, 2019). De plus, le système eCB module l'efficacité et la plasticité synaptiques (Castillo *et al.*, 2012) et joue donc un rôle majeur dans les processus neurodéveloppementaux (mise en place des neurones et de leurs connexions) et dans la maturation cérébrale à l'adolescence (Berghuis *et al.*, 2007). Ce système subit modifications au cours de l'adolescence, comme en témoignent celles de l'expression de CB1R, qui augmentent dans les zones clés impliquées dans la maturation (cortex frontal, le striatum et l'hippocampe, noyau Accumbens...) et les variations des niveaux d'eCB durant l'adolescence de façon région spécifique (Rubino et Parolaro, 2016 ; Krebs *et al.*, 2019). Ces changements dans le système eCB pendant l'adolescence indiquent qu'il est impliqué dans la maturation du système nerveux central.

Les cannabinoïdes « exogènes », et notamment le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) contenu dans le cannabis, peuvent directement perturber cette maturation, en se liant sur les récepteurs CB1R ou par le biais de processus de régulation indirects entraînant une inhibition de la signalisation CB1R, perturbant ainsi le fonctionnement du système endocannabinoïde et les processus de maturation qu'ils régulent. Consommés à l'adolescence, il en résulte des effets plus marqués mais surtout plus durables voire persistants.

CONSOMMATION DE CANNABIS À L'ADOLESCENCE

Le cannabis est la drogue illicite la plus largement consommée chez les adolescents et les jeunes adultes. La prévalence des expérimentations à l'âge de 17 ans est presque d'un sur deux dans 43 pays



© Fabien Provost, dit Frob.

européens étudiés par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et en d'Amérique du Nord (Currie *et al.*, 2012). Près de 20 % des personnes interrogées âgées de 16 ans déclarent avoir consommé du cannabis.

Les effets recherchés sont la détente, la relaxation, l'euphorie. Mais le profil des effets subjectifs est bien plus large et certaines personnes ressentent des symptômes anxio-dépressifs, une déréalisation, des troubles cognitifs et moteurs, voire des symptômes psychotiques (hallucinations, idées de référence, effet « parano »). Les descriptions du médecin français Moreau de Tours rapportant les observations des membres du « club Hashishin », dont le célèbre poète Charles Baudelaire, pointait déjà cette variabilité. Dans une étude récente, sur plus de 3 000 étudiants en première année après le baccalauréat (19 ans en

moyenne), nous avons retrouvé un profil variable de l'expérience subjective lors des premières consommations, en moyenne vers 16 ans. Ce profil de réponse, qui semble associé avec certains variants génétiques, pourrait être un marqueur de vulnérabilité face aux effets psychotomimétiques (c'est-à-dire provoquant des manifestations psychotiques) du cannabis (Krebs *et al.*, 2014).

Parmi les nombreux composants du cannabis, le THC est le principal composant psychoactif. Il se lie au récepteur cannabinoïde de type 1, CB1R et agit comme un agoniste partiel. Sa concentration varie grandement dans les différentes souches de cannabis, allant de 6-14 % à jusqu'à 20 % par exemple dans la « skunk ». À l'inverse, le cannabidiol (CBD) est non-psychoactif. Il est dépourvu d'activités sur les récepteurs cannabinoïdes, mais atténue les effets indésirables (anxiété,

attaques de panique, symptômes psychotiques, troubles cognitifs et, éventuellement, la dépendance). Il ne diminuerait pas les effets agréables du THC (Murray *et al.*, 2017, Englund *et al.*, 2017).

Les cannabinoïdes de synthèse sont des agonistes complets et puissants des CB1R. Contrairement au cannabis issu de la plante, la forme de synthèse ne contient pas de THC ni de cannabidiol mais une substance chimique se liant de façon très complète et durable aux récepteurs aux cannabinoïdes. Avec des effets encore plus marqués que le THC, ces cannabinoïdes de synthèse peuvent entraîner des attaques de panique massive voire des syndromes de dépersonnalisation (Dadi *et al.*, 2016).

COGNITION ET STRUCTURE CÉRÉBRALE

La majorité des études évaluant les effets chroniques du cannabis montre que les utilisateurs réguliers présentent des performances cognitives plus médiocres que les non-utilisateurs dans un large éventail de domaines cognitifs. L'apprentissage verbal et la mémoire, l'attention et la fonction psychomotrice sont systématiquement altérés par une exposition aiguë et chronique au cannabis et ces effets sont plus marqués en cas de consommation précoce (Broyd *et al.*, 2016). Dans la cohorte de naissance de Dunedin (1), la poursuite de la consommation de cannabis est associée à un déclin du fonctionnement général (QI) et particulièrement chez les consommateurs ayant débuté à l'adolescence (Meier *et al.*, 2012). Le déclin cognitif est moindre chez les personnes ayant débuté leur consommation à l'adolescence puis cessé à l'âge adulte, mais ce déclin reste néanmoins significatif malgré l'arrêt, par rapport à des non consommateurs (environ 8 points de QI). Cependant, dans un échantillon limité de jumeaux, la consommation de cannabis à court terme à l'adolescence ne semble pas causer de déclin du QI ni altérer les fonctions exécutives, même lorsque la consommation de cannabis atteint le niveau de dépendance (Meier *et al.*, 2018).

Dans l'ensemble, les études d'imagerie cérébrale mettent en évidence que l'exposition chronique au cannabis induit des réductions du volume de matière grise, dans les régions cérébrales présentant une concentration élevée de CB1R, c'est-à-dire dans l'hippocampe,

le cortex préfrontal, l'amygdale et le cervelet (Lorenzetti *et al.*, 2017, Murray *et al.*, 2017). Les modifications sont plus marquées pour une concentration élevée en THC et un taux de cannabidiol (CBD) bas et une consommation précoce. En ce qui concerne la substance blanche, plusieurs études font état d'une intégrité réduite dans de nombreuses zones du cerveau (tractus préfrontal, limbique, pariétal et cérébelleux) chez les consommateurs de cannabis adolescents (Gruber et Sagar, 2017).

Enfin, plusieurs études d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle ont mis en évidence chez les adolescents utilisant du cannabis des associations entre leur consommation et une activation altérée dans les tâches impliquant le fonctionnement exécutif, l'attention, la mémoire de travail, l'apprentissage verbal, le traitement affectif et le traitement des récompenses (Murray *et al.*, 2017 ; Gruber et Sagar, 2017). Le profil d'activation chez les adolescents consommateurs est différent par comparaison aux consommateurs adultes, les altérations touchant le gyrus pariétal inférieur et le putamen (voir Krebs *et al.*, 2019). De nouveau, l'utilisation plus précoce et plus longue de cannabis est associée à plus d'altérations d'activation lors de tâches cognitives nécessitant une prise de décision et une inhibition (voir Gruber et Sagar, 2017).

CANNABIS À L'ADOLESCENCE ET TROUBLES PSYCHIATRIQUES

La première étude prospective démontrant une association entre consommation de cannabis et schizophrénie à un âge plus avancé a été menée auprès de jeunes appelés de l'armée suédoise (Andreasson *et al.*, 1987). Les auteurs pointent que la consommation de cannabis plus de 50 fois à ou avant 18 ans (soit approximativement une fois par semaine pendant un an) multiplie par six le risque de schizophrénie 15 ans plus tard. En élargissant l'échantillon (plus de 50 000 personnes), la durée du suivi et l'analyse visant à traiter tous les facteurs confondant possibles, les auteurs confirment un risque accru de schizophrénie après une exposition au cannabis, même après avoir éliminé une éventuelle psychose débutante, le rôle des autres drogues, l'influence d'une vulnérabilité familiale... La consommation précoce de cannabis à 15 ans multiplie entre 2 et 4 fois le risque de développer

des symptômes schizophréniques à 26 ans par rapport à la consommation de cannabis après 18 ans (Arseneault *et al.*, 2002 ; Murray *et al.*, 2017). Certains auteurs estiment que 8 à 13 % des patients n'auraient jamais développé de symptômes schizophréniques s'ils n'avaient pas consommé de cannabis (Arseneault *et al.*, 2004). De façon intéressante, en psychiatrie, un essai a suggéré l'intérêt du cannabidiol (CBD) pour atténuer les troubles psychotiques (McGuire *et al.*, 2018), mais une autre étude a des résultats négatifs (Boggs *et al.*, 2018). Ces résultats mitigés nécessiteront d'être étudiés plus précisément.

Il ne fait aujourd'hui aucun doute que la consommation de cannabis à long terme peut entraîner une dépendance : environ une personne sur 11 exposés au cannabis deviendra dépendante au cours de sa vie. Ce risque est presque doublé si la consommation débute à l'adolescence : 25 % à 50 % des utilisateurs quotidiens deviendront dépendants (Englund *et al.*, 2017). Enfin, une étude de cohorte longitudinale montre que la consommation de cannabis chez les adolescents (avant 17 ans) est un facteur de risque d'hypomanie à l'âge de 23 ans (Marwaha *et al.*, 2018). Globalement, l'association entre la consommation de cannabis et les troubles de l'humeur et d'anxiété est démontrée, en particulier chez les femmes, et dépend de la gravité de la consommation de cannabis. Néanmoins, le lien de causalité est toujours débattu et cette association pourrait refléter une prédisposition partagée (Hasin 2018). Ces études d'observation ont toutefois des limites en raison de facteurs confusionnels potentiels, comme la consommation associée (alcool, tabac et autres drogues) ou d'autres facteurs environnementaux, soulignant l'intérêt des études expérimentales chez l'homme et chez l'animal.

DES DONNÉES EXPÉRIMENTALES

Les modèles animaux sont utiles pour étudier la base neurobiologique des effets à long terme du cannabis sur le comportement de l'exposition au cannabis pendant l'adolescence. Ainsi, alors que chez les rongeurs exposés à l'âge adulte à des agonistes CB1R ou au THC ont peu de déficits qui persistent à distance, les rats exposés pendant leur adolescence présentent à l'âge adulte des troubles de la mémoire à court terme, de la mémoire de travail spatiale et des interactions

sociales (Renard *et al.*, 2014 ; Rubino et Parolero, 2016), qui s'accompagnent d'une diminution de protéines impliquées dans la plasticité synaptique ou structurelles, une expression réduite de CB1R dans l'hippocampe ou le cortex préfrontal (Renard *et al.*, 2014, Renard *et al.*, 2016, Curran *et al.*, 2016), ainsi qu'une réduction des récepteurs glutamatergiques NMDA dans l'hippocampe, et des marqueurs GABAergiques dans le cortex préfrontal (Rubino et Parolero, 2016).

Ces anomalies contribuent probablement aux altérations cognitives observées après exposition aux cannabinoïdes à l'adolescence mais aussi aux troubles anxieux, dépressifs et psychotiques. En effet, la voie entre l'hippocampe et le préfrontal est centrale pour la régulation des émotions et des comportements. Ainsi, une augmentation des comportements anxieux a été décrite à l'âge adulte après l'exposition de rats adolescents à des cannabinoïdes, avec un effet plus prononcé chez les femelles (revue Rubino et Parolero, 2015). En ce qui concerne les comportements de type psychotique, les études chez l'animal ont clairement démontré de phénotypes mimant la psychose chez des rats adultes exposés durant leur adolescence (par exemple, anomalies de l'inhibition de prépulse [PPI]).

CONCLUSIONS

Bien que les mécanismes nécessitent encore d'être précisés, les études épidémiologiques et expérimentales chez l'homme ou le rongeur montrent clairement que l'exposition au THC durant l'adolescence peut entraîner des modifications cérébrales durables car le cannabis interfère avec la régulation de la maturation du cerveau sous contrôle des endocannabinoïdes. L'adolescence et le début de l'âge adulte sont donc, en soi, des périodes de vulnérabilité de développer des conséquences cognitives et psychiatriques à long terme secondaire à une consommation de cannabis. Le lien de causalité reste discuté, et on peut retenir que le cannabis n'est ni nécessaire ni suffisant. Mais sa consommation est un facteur sur lequel on peut agir et qui augmente de façon très significative le risque de troubles psychotiques et cognitifs, mais aussi de troubles de l'humeur, anxieux ou dépressifs. Outre l'âge d'exposition, ce risque est modulé par le type de cannabinoïde et sa concentration en THC

et l'importance et la durée d'exposition. Il existe aussi une vulnérabilité individuelle variable, soulignant la nécessité d'identifier les caractéristiques cliniques ou des biomarqueurs susceptibles de prédire une plus grande vulnérabilité à la psychose déclenchée par le cannabis. Il faut insister sur le fait que si les troubles cognitifs peuvent persister, ils s'améliorent avec l'interruption de la consommation et qu'il est toujours temps de rechercher activement l'arrêt des consommations. Dans un contexte politique où le « cannabis thérapeutique » est envisagé, il est plus que jamais nécessaire d'identifier les conséquences des consommations durant l'adolescence des différents types de cannabinoïdes (il n'y a par exemple que peu de données sur le cannabidiol), les facteurs de risque et protecteurs et la nature des terrains pouvant augmenter le risque de complications neuropsychiatriques afin de personnaliser l'évaluation du rapport bénéfice/risque de leur utilisation à des fins médicales.

1 – La cohorte néo-zélandaise Dunedin suit 1 000 individus depuis leur naissance en 1972 et permet l'étude des facteurs d'environnement sur la cognition et les troubles psychiatriques.

BIBLIOGRAPHIE

- Andréasson, S., Allebeck, P., Engström, A., Rydberg, U. (1987). Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*, 2, 1483-6.
- Arseneault, L., Cannon, M., Poulton, R., Murray, R., Caspi, A., & Moffitt, T. E. (2002). Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ*, 325, 1212-1213.
- Arseneault, L., Cannon, M., Witton, J., & Murray, R. M. (2004). Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry*, 184, 110-117.
- Berghuis, P., Rajnicek, A. M., Morozov, Y. M., Ross, R. A., Mulder, J., Urbán, G. M., ... Harkany, T. (2007). Hardwiring the brain: endocannabinoids shape neuronal connectivity. *Science*, 316, 1212-1216.
- Blest-Hopley G, Giampietro V, Bhattacharyya S. (2018). Residual effects of cannabis use in adolescent and adult brains - A meta-analysis of fMRI studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 88, 26-41.
- Boggs DL, Surti T, Gupta A, Gupta S, Niciu M, Pittman B, Schnakenberg Martin AM, Thurnauer H, Davies A, D'Souza DC, Ranganathan M. (2018) The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*. 235 :1923-1932.
- Broyd, S.J., van Hell, H.H., Beale, C., Yücel, M., Solowij, N. (2016) Acute and Chronic Effects of Cannabinoids on Human Cognition-A Systematic Review. *Biol Psychiatry*, 79, 557-67.
- Castillo, P.E., Younts, T.J., Chávez, A.E., Hashimoto-dani, Y. (2012). Endocannabinoid signaling and synaptic function. *Neuron*, 76, 70-81.
- Curran, H. V., Freeman, T. P., Mokrysz, C., Lewis, D. A., Morgan, C. J. A., & Parsons, L. H. (2016). Keep off the grass? Cannabis, cognition and addiction. *Nat Rev Neurosci*, 17, 293-306.
- Currie, C., Zanotti, C., Morgan, A., Currie, D., de Looze, M., Roberts, C. Barnekow, V. eds (2012). Social determinants of health and well-being among young people. *Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) study: international report from the 2009/2010 survey*. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, (Health Policy for Children and Adolescents, No. 6) pp 252. <http://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/social-determinants-of-health-and-well-being-among-young-people.-health-behaviour-in-school-aged-children-hbsc-study>.
- Dadi, G., Dervaux, A., Krebs, M.-O., Gaillard, R., Laqueille, X., & Plaze, M. (2016). Persistent Depersonalization/Derealization Disorder Induced by Synthetic Cannabinoids. *Am J Psychiatry*, 173, 839-840.
- D'Souza, D. C., & Ranganathan, M. (2015). Medical Marijuana: Is the Cart Before the Horse? *JAMA*, 313, 2431-2432.
- Englund, A., Freeman, T. P., Murray, R. M., & McGuire, P. (2017). Can we make cannabis safer? *The Lancet Psychiatry*, 4, 643-648.
- Godsil, B. P., Kiss, J. P., Spedding, M., & Jay, T. M. (2013). The hippocampal-prefrontal pathway: the weak link in psychiatric disorders? *Eur Neuropsychopharmacology*, 23, 1165-1181.
- Gruber, S. A., & Sagar, K. A. (2017). Marijuana on the Mind? The Impact of Marijuana on Cognition, Brain Structure, and Brain Function, and Related Public Policy Implications. *Policy Insights Behav Brain Sci*, 4, 104-111.
- Hasin, D.S. (2018) US Epidemiology of Cannabis Use and Associated Problems. *Neuropsychopharmacology*, 43, 195-212.
- Krebs, M. O., Morvan, Y., Jay, T., Gaillard, R., & Kebir, O. (2014). Psychotomimetic effects at initiation of cannabis use are associated with cannabinoid receptor 1 (CNR1) variants in healthy students. *Mol Psychiatry*, 19, 402-403.
- Krebs MO, Kebir O, Jay TM. Exposure to cannabinoids can lead to persistent cognitive and psychiatric disorders. *Eur J Pain*. 2019 Feb 21. doi: 10.1002/ejp.1377. [Epub ahead of print] Lorenzetti, V., Solowij, N., Yücel, M. (2016). The Role of Cannabinoids in Neuroanatomic Alterations in Cannabis Users. *Biol Psychiatry*, 79, e17-31.
- Marwaha, S., Winsper, C., Bebbington, P., Smith, D. (2018) Cannabis Use and Hypomania in Young People: A Prospective Analysis. *Schizophr Bull*, 44 :1267-1274.
- McGuire, P., Robson, P., Cubala, W. J., Vasile, D., Morrison, P. D., Barron, R., ... Wright, S. (2018). Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*, 175 :225-231.
- Meier, M. H., Caspi, A., Ambler, A., Harrington, H., Houts, R., Keefe, R. S. E., Moffitt, T. E. (2012). Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci USA*, 109, E2657-E2664.
- Meier, M. H., Caspi, A., Danese, A., Fisher, H. L., Houts, R., Arseneault, L., & Moffitt, T. E. (2018). Associations between adolescent cannabis use and neuropsychological decline: a longitudinal co-twin control study. *Addiction*, 113, 257-265.
- Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G, Cadenhead K, Dazzan P, Fusar-Poli P, Gallinat J, Giedd J, Grayson DR, Heinrichs M, Kahn R, Krebs MO, Leboyer M, Lewis D, Marin O, Marin P, Meyer-Lindenberg A, McGorry P, McGuire P, Owen MJ, Patterson P, Sawa A, Spedding M, Uhlhaas P, Vaccarino F, Wahlestedt C, Weinberger D. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nat Rev Drug Discov*. 2016 Jul; 15(7):485-515.
- Morvan Y, Rouvier J, Olié JP, Léo H, Krebs MO. [Student's use of illicit drugs: a survey in a preventive health service]. *Encephale*. 2009 Dec; 35 Suppl 6 :S202-8. doi: 10.1016/S0013-7006(09)73471-2.
- Murray, R. M., Englund, A., Abi-Dargham, A., Lewis, D. A., Di Forti, M., Davies, C., D'Souza, D. C. (2017). Cannabis-associated psychosis: Neural substrate and clinical impact. *Neuropharmacology*, 124, 89-104.
- Renard, J., Krebs, M.-O., Le Pen, G., & Jay, T. M. (2014). Long-term consequences of adolescent cannabinoid exposure in adult psychopathology. *Front Neurosci*, 8, 361.
- Renard, J., Vitalis, T., Rame, M., Krebs, M.-O., Lenkei, Z., Le Pen, G., & Jay, T. M. (2016). Chronic cannabinoid exposure during adolescence leads to long-term structural and functional changes in the prefrontal cortex. *Eur Neuropsychopharmacol*, 26, 55-64.
- Rubino, T., & Parolaro, D. (2016). The Impact of Exposure to Cannabinoids in Adolescence: Insights From Animal Models. *Biol Psychiatry*, 79, 578-585.

Résumé : L'adolescence est une période de maturation cérébrale sous-tendue par de multiples mécanismes. Durant cette période, le cerveau apparaît particulièrement sensible à l'environnement et la consommation de cannabis est susceptible d'entraîner des perturbations durables, persistant au-delà de la période de consommation, sur le plan cognitif, psychotique et addictif. Plusieurs facteurs modulent le risque de telles complications (comme la dose, la durée, la proportion de TetraHydroCannabinol, THC, et une vulnérabilité individuelle) mais une consommation à cet âge est en soi un facteur de risque majeur. Les données actuelles incitent à diffuser une information objective aux jeunes, pour prévenir et limiter les consommations précoces.

Mots-clés : Adolescent – Cannabis – Comorbidité – Complication – Fonction cognitive – Mésusage – Prévention médicale – Vulnérabilité.