

# Dissiper la fumée entourant le cannabis

## Usage régulier et fonctionnement cognitif

**Robert Gabrys, Ph.D.**, analyste (Recherche et politiques), CCDUS  
**Amy Porath, Ph.D.**, directrice (Recherche), CCDUS

### Points clés

- L'usage régulier de cannabis correspond à une consommation hebdomadaire ou plus fréquente se produisant sur plusieurs mois ou années. Il est associé à de légères difficultés cognitives, qui s'estompent habituellement après un mois d'abstinence. La consommation forte (quotidienne) et à long terme de cannabis est associée à des atteintes cognitives évidentes.
- L'usage de cannabis avant 16 ou 17 ans est l'un des principaux facteurs prédictifs d'atteintes cognitives. On ne sait toutefois pas si ce sont les atteintes cognitives qui favorisent la consommation précoce ou si c'est la consommation qui cause un déclin progressif des capacités cognitives.
- L'usage régulier de cannabis est associé à une altération de la structure et de la fonction du cerveau. Encore une fois, on ne sait pas si l'exposition chronique au cannabis cause des changements au cerveau ou si des différences dans la structure cérébrale précèdent l'apparition d'un usage chronique.
- Les personnes dont la fonction exécutive est réduite ou dont le processus de prise de décisions est mésadapté (décisions risquées et impulsives) sont plus susceptibles de développer un usage problématique de cannabis et un trouble lié au cannabis.
- L'usage régulier de cannabis est associé à une altération des circuits naturels de la récompense. Chez les personnes présentant des facteurs de vulnérabilité préexistants (p. ex. génétique, expériences vécues pendant la petite enfance), ces altérations pourraient être associées à une perturbation des processus motivationnels et à une augmentation du risque de dépendance.
- Des mesures normalisées de l'usage chronique de cannabis sont essentielles à une meilleure compréhension de son effet sur le fonctionnement cognitif. Il faut aussi tenir compte des caractéristiques individuelles, comme la polyconsommation, les différences entre les sexes et les genres et le patrimoine génétique.
- Il est important de renseigner le public sur les répercussions d'un usage chronique ou fort de cannabis sur la santé. En effet, la sensibilisation et l'éducation sont plus que jamais nécessaires, compte tenu de la récente légalisation du cannabis à des fins non médicales.

*Le présent rapport est le sixième d'une série sur les effets du cannabis sur divers aspects du fonctionnement et du développement de la personne. Révision d'un rapport précédent, il aborde les effets de l'usage chronique de cannabis sur le fonctionnement cognitif et fait état de nouvelles recherches qui valident et approfondissent nos connaissances sur la question. Les autres rapports, eux, portent sur le lien entre l'usage chronique de cannabis et la santé mentale, les effets du cannabis pendant la grossesse, le cannabis au volant, les troubles respiratoires causés par le cannabis et l'usage de cannabis et de cannabinoïdes à des fins médicales. Cette série s'adresse à un large public, notamment les professionnels de la santé, les décideurs et les chercheurs.*



## Contexte

Le cannabis (aussi appelé marijuana) est la substance psychoactive la plus consommée au Canada, après l'alcool. Selon l'Enquête nationale sur le cannabis de 2018 (deuxième trimestre), 16 % des Canadiens de 15 ans et plus ont déclaré avoir consommé du cannabis au cours des trois derniers mois. L'usage de cannabis est généralement plus répandu chez les jeunes : le taux d'usage dans les trois derniers mois était de 33 % chez les jeunes de 15 à 24 ans, comparativement à 13 % chez les 25 ans et plus (Statistique Canada, 2018). Il importe donc, vu la proportion de Canadiens qui consomment du cannabis et la récente légalisation du cannabis à des fins non médicales, de bien faire connaître les effets de cette substance sur la santé.

Selon des données de plus en plus nombreuses, l'usage chronique de cannabis aurait des effets néfastes sur différents aspects de la vie, notamment la santé mentale et physique, la capacité à conduire un véhicule et le développement avant et après la naissance des enfants dont les mères ont consommé pendant leur grossesse (Organisation mondiale de la Santé, 2016). Le présent rapport – volet d'une série sur les effets du cannabis sur divers aspects de la santé et du développement de la personne (voir McInnis et Porath-Waller, 2016; McInnis et Plecas, 2016; Porath, Kent et Konefal, 2018; Beirness et Porath-Waller, 2017; Kalant et Porath-Waller, 2016) – fait le point sur les effets de l'usage chronique de cannabis sur le fonctionnement cognitif.

### **Usage régulier et fort de cannabis**

*Même si les écrits scientifiques ne proposent aucune définition unique d'usage régulier de cannabis, en règle générale, cette expression correspond à une consommation hebdomadaire ou plus fréquente se produisant sur plusieurs mois ou années et pouvant nuire à la santé. D'autres termes sont souvent utilisés de façon interchangeable avec usage ou consommation chronique, dont usage fréquent, usage régulier et consommation à long terme. La forte consommation, elle, correspond généralement à un usage quotidien ou plus fréquent et peut être un signe de dépendance et de trouble lié au cannabis.*

## Effets sur le fonctionnement cognitif

Selon les données disponibles, dans la plupart des cas, l'usage chronique de cannabis n'entraîne aucune atteinte grave ou débilante du fonctionnement cognitif. En fait, les effets semblent être plus subtils et ne sont plus mesurables après quelques jours à quelques semaines d'abstinence (Scott et coll., 2018). Cela dit, un usage régulier de cannabis qui débute à l'adolescence et se poursuit à l'âge adulte pourrait causer des altérations cognitives marquées et de longue durée (Meier et coll., 2012; Morin et coll., 2018). La possibilité que les altérations cognitives provoquées par un usage fort (quotidien) de cannabis soient réversibles

*Le cannabis est une matière verdâtre ou brunâtre qui ressemble au tabac et consiste en sommités fleuries, fruits et feuilles séchés du plant de cannabis, le Cannabis sativa. Le haschisch, ou résine de cannabis, est la sécrétion résineuse brun foncé ou noire des sommités fleuries du plant de cannabis. Le cannabis se consomme de plusieurs façons, que ce soit l'inhalation, la vaporisation, l'ingestion (produits comestibles), l'application orale de teintures et l'application topique de crèmes, d'huiles et de lotions. Si le cannabis renferme plus de 100 cannabinoïdes, c'est le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) qui est la principale composante psychoactive responsable de l'effet euphorique. Le cannabidiol (CBD), autre cannabinoïde important, n'a aucune propriété psychoactive, mais interagit parfois avec le THC. Le cannabis produit divers effets aigus : entre autres, il rend euphorique et détend, change la perception, déforme la notion du temps, entraîne des déficits d'attention, des pertes de la mémoire et des tremblements, augmente la fréquence cardiaque et la pression artérielle et affaiblit les fonctions motrices. Depuis quelques dizaines d'années, il y a eu augmentation (de 4 % en 1995 à 12 % en 2014) de la concentration de THC (et diminution de celle de CBD) dans le cannabis illicite (EISOHly et coll., 2016). Le 17 octobre 2018, le Canada a légalisé le cannabis à des fins non médicales pour les personnes âgées de plus de 18 ans (19 ans dans certaines provinces). Un examen des sites canadiens de vente en ligne de cannabis (ocs.ca, bccannabisstores.com, albertacannabis.org) a révélé que les produits de cannabis séché peuvent contenir jusqu'à 30 % de THC, et que les produits contenant de 15 % à 20 % de THC sont monnaie courante.*

après une longue période d'abstinence fait encore l'objet d'un débat (Jackson et coll., 2016; Meier et coll., 2012; 2018; Morin et coll., 2018; Volkow, Baler, Compton et Weiss, 2014).

### **Apprentissage et mémoire**

Les difficultés d'apprentissage et les troubles de la mémoire sont l'un des aspects du fonctionnement cognitif les plus étudiés chez les consommateurs réguliers de cannabis (Scott et coll., 2018; Schoeler et Bhattacharyya, 2013; Solowij et Battisti, 2008). Dans l'ensemble, les données disponibles se contredisent, une incohérence due en partie aux nombreuses différences entre les études, entre autres par rapport aux caractéristiques des échantillons et à la méthodologie. En effet, un lien entre l'usage fréquent de cannabis et les problèmes d'apprentissage et de mémoire a été observé chez les adolescents, les jeunes et les adultes (Battisti et coll., 2010; Becker, Collins et Luciana, 2014; Cuttler, McLaughlin et Graf, 2012; Dougherty et coll., 2013; Medina et coll., 2007; Solowij et coll., 2011). Il a aussi été démontré que l'usage de cannabis à long terme contribue au déclin progressif des capacités d'apprentissage et de la mémoire (Becker et coll., 2018; Meier et coll., 2012). Par contre, une importante étude longitudinale australienne n'a relevé aucune association entre l'usage fréquent et le déclin accéléré de la mémoire (McKetin, Parasu, Cherbuin, Eramudugolla et Anstey, 2016). De plus, un nombre semblable d'études transversales n'a observé aucune différence significative entre les capacités cognitives des consommateurs fréquents et celles des personnes qui ne consomment pas (p. ex. Ashtari et coll., 2011; Hooper, Woolley et De Bellis, 2014; Lisdahl et Price, 2012).

Cette apparente contradiction semble liée en partie à des différences dans la longueur de la période d'abstinence avant la mise à l'épreuve de la mémoire et des capacités d'apprentissage (Schoeler et Bhattacharyya, 2013). En général, la relation entre l'usage de cannabis et les troubles d'apprentissage et de mémoire s'atténue graduellement avec l'allongement de la période d'abstinence (Scott et coll., 2018). Le lien entre l'usage fréquent de cannabis et les problèmes d'apprentissage et de mémoire, lorsque présent, est plus fort chez les personnes ayant une consommation forte ou précoce, soit avant 16 ou 17 ans (Gruber, Sagar, Dahlgren, Racine et Lukas, 2012; Solowij et coll., 2011). Dans l'ensemble, les données disponibles semblent indiquer qu'un usage chronique et fort de cannabis est associé à des troubles d'apprentissage

et de mémoire qui ne sont peut-être pas complètement réversibles, particulièrement chez les personnes ayant commencé tôt à consommer régulièrement et celles qui ont consommé une grande partie de leur vie (Schoeler et Bhattacharyya, 2013).

### **Attention**

L'usage chronique de cannabis est aussi associé à des problèmes d'attention et de concentration, bien qu'ils soient observés moins systématiquement que les troubles d'apprentissage et de mémoire (Scott et coll., 2018). D'un côté, les jeunes adultes et les adolescents consommant régulièrement ont obtenu de mauvais résultats pour plusieurs tâches mesurant l'attention, après des périodes d'abstinence relativement brèves (12 heures) ou longues (23 jours) et une fois l'usage d'alcool et les symptômes de dépression pris en compte (Dougherty et coll., 2013; Lisdahl et Price, 2012; Medina et coll., 2007; Solowij et coll., 2011). D'un autre côté, aucune différence sur les plans de l'attention et de la concentration n'a été observée entre les adolescents et les adultes consommant fréquemment et ceux qui consommaient rarement ou pas du tout (Fried, Watkinson et Gray, 2005; Hooper et coll., 2014), même après moins de 24 heures d'abstinence (Becker et coll., 2014; Grant, Chamberlain, Schreiber et Odlaug, 2012). Des différences méthodologiques, comme les critères d'inclusion du « groupe de consommateurs chroniques » et les tâches utilisées pour évaluer l'attention et la concentration, peuvent être en partie responsables des variations entre les études (Scott et coll., 2018).

Les personnes qui commencent tôt à consommer régulièrement du cannabis, qui ont des habitudes de consommation forte ou qui consomment pendant une longue période pourraient être plus susceptibles de présenter un déficit d'attention (Ehrenreich et coll., 1999; Scott et coll., 2017; Solowij et coll., 2011). Dans les études s'intéressant à la relation entre l'usage chronique de cannabis et l'attention, les problèmes d'attention étaient plus souvent déclarés par les adolescents (Dougherty et coll., 2013; Harvey, Sellman, Porter et Frampton, 2007; Hanson et coll., 2010; Medina et coll., 2007; Scott et coll., 2017; Solowij et coll., 2011) que par les adultes (Ehrenreich et coll., 1999; Lisdahl et Price, 2012; Messinis, Kyprianidou, Malefaki et Papathanasopoulos, 2006). Cela dit, il faudra mener plus d'études pour déterminer si les adolescents sont plus susceptibles de présenter un déficit d'attention après un usage régulier de cannabis.

## Fonctions exécutives

Les fonctions exécutives sont un ensemble de processus cognitifs jouant un rôle important dans la capacité d'adaptation à des environnements en évolution et dans le contrôle des comportements. Parmi ces fonctions, mentionnons la mémoire de travail, l'inhibition et la flexibilité cognitive (aussi connue comme la capacité à passer d'un contexte mental à l'autre). Les fonctions exécutives sont à la base des capacités cognitives de haut niveau, comme la résolution de problèmes, le raisonnement, la planification et la capacité à faire plusieurs choses à la fois, et de plus en plus de données les associent à l'autorégulation et à la régulation émotionnelle (Hofmann, Schmeichel et Baddeley, 2012; Koster, De Lissnyder, Derakshan et De Raedt, 2011). Les données disponibles indiquent que l'usage chronique de cannabis est associé à des déficits légers à moyens des fonctions exécutives, comme c'est le cas pour l'attention, la capacité d'apprentissage et la mémoire. Comparativement à la mémoire de travail, l'inhibition et la flexibilité ont fait l'objet de peu d'études sur leur relation avec l'usage chronique de cannabis. Il est donc impossible d'affirmer que certains aspects des fonctions exécutives sont plus ou moins perturbés que les autres par un usage fréquent de cannabis (Scott et coll., 2018). Enfin, bien que plusieurs études corrélationnelles aient démontré un lien entre l'usage fréquent de cannabis et des déficits du fonctionnement exécutif, peu d'études prospectives ou longitudinales établissent ce lien de causalité (mais voir Meier et coll., 2012; Morin et coll., 2018).

## Mémoire de travail

La mémoire de travail est une forme de mémoire à court terme qui permet d'enregistrer et de manipuler mentalement de l'information pendant une courte période (de quelques secondes à quelques minutes), assez longtemps pour accomplir une tâche donnée (p. ex. résoudre un problème). Même s'il a été montré à maintes reprises que l'usage de cannabis perturbe gravement cet aspect du fonctionnement exécutif, on n'a pas encore déterminé si les difficultés affectant la mémoire de travail perdurent après la période d'intoxication (Schoeler et Bhattacharyya, 2013). Une méta-analyse récente indique que l'usage chronique de cannabis est associé à une taille de l'effet d'intensité légère à moyenne (moyenne des effets pour toutes les études) sur la mémoire de travail (Scott et coll., 2018). Pourtant, un nombre relativement important d'études ont conclu que les consommateurs réguliers de cannabis réussissaient aussi bien aux tests sur la mémoire de travail que les personnes qui n'en consommaient jamais ou rarement (p. ex. Dougherty et coll., 2013; Hanson, Thayer et Tapert, 2014; Hooper et coll., 2014; Winward, Hanson, Tapert et Brown, 2014).

Les effets de l'usage fréquent de cannabis sur la mémoire de travail semblent être relativement limités dans le temps, plutôt que de persister sous la forme d'une perturbation cognitive (Owens et coll., 2018). Par exemple, un déficit de la mémoire de travail chez les consommateurs réguliers de cannabis a été observé uniquement dans les études utilisant une courte période d'abstinence, soit 36 heures ou moins (Becker et coll., 2014; Gruber et coll., 2012; Herzig, Nutt et Mohr, 2014; Scott et coll., 2017; Smith et coll., 2014; Tamm et coll., 2013). Après une période d'abstinence plus longue, les difficultés cognitives n'étaient plus facilement détectables (Hanson et coll., 2014; Hooper et coll., 2014; Price et coll., 2015; Schweinsburg et coll., 2005, 2010; Winward et coll., 2014). Un déficit de la mémoire de travail pourrait toutefois être particulièrement évident chez les personnes ayant commencé à consommer régulièrement du cannabis alors qu'elles étaient jeunes et chez celles qui font une consommation forte, soit au moins une fois par jour (Gruber et coll., 2012; Tamm et coll., 2013). Autrement, les effets de l'usage régulier de cannabis sur la mémoire de travail pourraient être uniquement détectables lors de tâches complexes ou comportant une charge cognitive importante (Solowij et Battisti, 2008).

## Inhibition

L'inhibition, aussi appelée contrôle inhibiteur, joue un rôle important dans la régulation des pensées et des comportements, notamment ceux qui pourraient être impulsifs, réactifs ou inappropriés. En général, on distingue deux types d'inhibition : l'inhibition cognitive et l'inhibition de la réponse. L'inhibition cognitive est la capacité d'empêcher l'information non pertinente ou intrusive d'entrer dans le cerveau et peut être représentée comme un filtre mental. Les problèmes d'inhibition cognitive peuvent nuire à la capacité d'ignorer l'information distrayante (p. ex. des pensées) pour se concentrer sur une tâche précise. L'inhibition de la réponse est la capacité à réprimer des actions ou des comportements inappropriés. Elle peut être comparée aux freins d'une voiture, qui offrent un contrôle sur la conduite. Un système de freins en mauvais état rend difficile l'arrêt lorsque nécessaire. Un affaiblissement de l'inhibition de la réponse, mesuré par des tâches comportementales, est considéré comme un aspect de l'impulsivité (MacKillop et coll., 2011). L'usage chronique de cannabis chez les adolescents et les adultes a été associé avec une altération des deux formes d'inhibition (Behan et coll., 2014; Cousijn, Watson et coll., 2013; Dahlgren, Sagar, Racine, Dreman et Gruber, 2016; Dougherty et coll., 2013; Gruber et coll., 2012; Moreno et coll., 2012).

Les difficultés d'inhibition ne sont pas présentes chez tous les consommateurs chroniques de cannabis (Grant et coll., 2012; Hooper et coll., 2014; Price et coll., 2015). Encore





une fois, une partie de la variabilité des résultats semble découler des différences dans la longueur des périodes d'abstinence (Scott et coll., 2018). Essentiellement, pour la plupart des consommateurs réguliers de cannabis, les difficultés d'inhibition seraient détectables dans les quelques jours ou quelques semaines suivant l'arrêt de la consommation, mais disparaîtraient par la suite (Hooper et coll., 2014; Gruber et coll., 2012). Cela dit, il a été démontré que, chez les adolescents, l'usage chronique de cannabis peut mener à des difficultés d'inhibition persistantes (Morin et coll., 2018).

Les personnes dont la consommation de cannabis est forte, ainsi que celles qui sont traitées pour un trouble lié à l'usage de cannabis, ont tendance à présenter les déficits d'inhibition les plus marqués (Cousijn, Watson et coll., 2013; Dougherty et coll., 2013; Gruber et coll., 2012). L'association entre l'usage fréquent de cannabis et les atteintes à l'inhibition est plus susceptible d'être présente chez les personnes ayant commencé à consommer du cannabis régulièrement à un jeune âge – avant 16 ou 17 ans (Dahlgren et coll., 2016; Gruber et coll., 2012). Bien que certaines études sur les humains et les animaux aient montré une relation de cause à effet entre l'usage chronique de cannabis et le déficit d'inhibition (Irimia, Polis, Stouffer et Parsons, 2015; Morin et coll., 2018), il est aussi possible que le déficit soit lui-même à l'origine de l'usage excessif ou problématique de cannabis. En effet, des perturbations du contrôle inhibiteur et des changements touchant les régions du cerveau qui régissent cette capacité joueraient un rôle dans le développement et le maintien de troubles liés à l'usage de substances, notamment ceux liés au cannabis (Ivanov, Schulz, London et Newcorn, 2008; Koob et Volkow, 2016). Le fait que de mauvais résultats aux tests évaluant l'inhibition au début de l'adolescence soient un prédicteur de consommation plus importante de cannabis (et d'alcool) à la fin de l'adolescence serait donc logique selon cette hypothèse (Morin et coll., 2018; Squeglia, Jacobus, Nguyen-Louie et Tapert, 2014). Ainsi, l'usage chronique de cannabis peut à la fois mener à des difficultés d'inhibition et être la conséquence d'une inhibition affaiblie.

### Flexibilité cognitive

La flexibilité cognitive correspond à la capacité d'ajuster ses processus cognitifs (p. ex. l'attention, les pensées) et ses comportements en réponse à des environnements

nouveaux, inattendus et en évolution constante. Cette flexibilité peut être exprimée par la capacité à trouver rapidement une nouvelle solution à un problème lorsque la première approche n'a pas fonctionné. Une autre preuve de flexibilité cognitive est la capacité à effectuer plusieurs choses à la fois, comme lorsqu'une personne vérifie ses courriels, tout en rédigeant un rapport et en répondant au téléphone. La flexibilité cognitive joue un rôle fondamental dans la résolution créative de problèmes, dans l'intelligence fluide<sup>1</sup> et dans le raisonnement abstrait, et est généralement mesurée par le test Wisconsin<sup>2</sup> (Grant et Berg, 1948).

Les personnes présentant des problèmes de flexibilité cognitive ont tendance à répéter un comportement même s'il ne convient plus à la situation. Bien que limitées, les données disponibles suggèrent que l'usage chronique de cannabis pourrait être associé à une flexibilité cognitive

*Le cerveau produit des composés naturels, appelés endocannabinoïdes, qui agissent comme le THC. Les endocannabinoïdes, qui comprennent l'anandamide (AEA) et le 2-arachidonoylglycérol (2-AG), agissent en se liant aux récepteurs cannabinoïdes (CB1 et CB2). On retrouve des récepteurs cannabinoïdes dans le cerveau et partout dans le corps. Les cannabinoïdes peuvent donc influencer sur plusieurs processus psychologiques et biologiques, comme la cognition, le traitement et la régulation des émotions, la réponse au stress, l'appétit, le fonctionnement immunitaire, le système endocrinien (hormonal), le sommeil et la nociception (Zou et Kumar, 2018). Le THC imite l'activité de l'AEA et se lie aux récepteurs CB1, mais en quantité beaucoup plus importante, surchargeant ainsi le système endocannabinoïde, ce qui mène à une modification de chaque processus. Une telle surcharge signifie que l'usage chronique de cannabis (l'exposition répétée au THC) peut altérer le fonctionnement du système endocannabinoïde, ce qui peut causer des changements à l'activité de l'AEA et du 2-AG ainsi qu'à la distribution des récepteurs cannabinoïdes (Jacobson, Watts, Boileau, Tong et Mizrahi, sous presse).*

<sup>1</sup> L'intelligence fluide est la capacité d'apprendre rapidement de l'information nouvelle et de l'adapter à différentes situations. Les aspects de ce type d'intelligence sont la capacité à cibler des tendances et des liens dans de nouvelles situations, la capacité à utiliser la logique et le raisonnement pour résoudre des problèmes et la capacité à adapter sa résolution de problèmes à différentes situations. L'intelligence fluide s'oppose à l'intelligence cristallisée, qui a été apprise ou acquise sur une longue période par l'expérience.

<sup>2</sup> Dans le test Wisconsin, les participants doivent classer des cartes par essais et erreurs, selon trois caractéristiques du stimulus (couleur, forme, nombre de formes). Après un nombre déterminé de cartes classées correctement, la règle de classification est changée sans que le participant en soit averti. Le défi est alors de trouver la nouvelle règle (p. ex. par couleur) tout en ignorant la règle précédente, qui n'est plus pertinente (p. ex. par forme). Selon le test, le déficit de flexibilité cognitive est évalué en fonction de la fréquence des « erreurs répétées » (le nombre d'essais pendant lequel le participant continue de classer les cartes selon la règle précédente).

réduite (Dougherty et coll., 2013; Gruber et coll., 2012) pendant au moins quelques semaines après l'arrêt de la consommation (Hanson et coll., 2014). Les personnes qui ont commencé à consommer régulièrement du cannabis alors qu'elles étaient jeunes (avant 16 ou 17 ans) et celles ayant une forte consommation (Dougherty et coll., 2013; Gruber et coll., 2012; Pope et coll., 2003; Tamm et coll., 2013) présentaient les déficits de flexibilité cognitive les plus évidents.

Comme pour les autres fonctions exécutives, l'usage chronique de cannabis n'est pas systématiquement associé à une flexibilité cognitive réduite (Harvey et coll., 2007), même après des périodes d'abstinence relativement courtes (Solowij et coll., 2002). En raison du nombre limité d'études sur le sujet, on ignore encore pourquoi l'usage chronique de cannabis pourrait s'accompagner d'atteintes à la flexibilité cognitive chez certaines personnes seulement. Toutefois, la variabilité des résultats pourrait s'expliquer en partie par le choix des tâches neuropsychologiques utilisées pour évaluer la flexibilité cognitive. Beaucoup des études ne rapportant aucune différence entre les résultats des personnes consommant du cannabis et celles qui n'en consomment pas – mais pas toutes – ont utilisé le Trail Making Test (TMT)<sup>3</sup> (Herzig et coll., 2014; Jacobus, Squeglia, Sorg, Nguyen-Louie et Tapert, 2014; Winward et coll., 2014), une tâche considérablement différente du test Wisconsin et sans doute plus facile à exécuter. Selon la recherche actuelle, l'usage chronique et précoce de cannabis pourrait être associé à des difficultés touchant les formes complexes de la flexibilité cognitive.

### **Régions du cerveau régissant le fonctionnement cognitif**

D'un point de vue biologique, l'usage chronique et précoce de cannabis pourrait influencer la structure et la fonction du cerveau. Dans des études sur les animaux, une administration répétée de THC a entraîné des changements dans plusieurs régions du cerveau essentielles à l'apprentissage, à la mémoire et aux fonctions exécutives (Bilkei-Gorzo et coll., 2017; Kolb, Li, Robinson et Parker 2018). Des conclusions semblables peuvent être tirées à partir du volume croissant de données de neuroimagerie, qui révèlent des différences dans la taille, la densité et la forme de plusieurs structures cérébrales chez les personnes s'adonnant à l'usage chronique de cannabis, comparativement à celles qui n'en consomment pas ou qui le font de manière moins fréquente (Lorenzetti, Solowij, Fornito, Lubman et Yücel, 2014).

L'une des principales conclusions les plus systématiquement rapportées est que les consommateurs réguliers de cannabis ont un hippocampe plus petit que les personnes qui n'en consomment pas ou qui le font rarement (Batalla et coll., 2013; Lorenzetti et coll., 2014; mais voir Block et coll., 2000; Tzilos et coll., 2005). L'hippocampe est une région du cerveau essentielle à la formation et à la consolidation de la mémoire à long terme. Une relation inversement proportionnelle a été mise en évidence entre le volume de l'hippocampe et la dose de cannabis consommée régulièrement (Ashtari et coll., 2011; Demirakca et coll., 2011), même si on tient compte de la consommation d'alcool et de tabac (Battistella et coll., 2014; Schacht, Hutchison et Filbey, 2012). Plusieurs études ont aussi révélé un volume réduit du cortex orbitofrontal, région du cerveau impliquée dans la prise de décisions et la régulation émotionnelle, chez les utilisateurs chroniques de cannabis (Filbey et coll., 2014; Battistella et coll., 2014) et chez les personnes ayant commencé à consommer régulièrement à un jeune âge (Churchwell, Lopez-Larson et Yurgelun-Todd, 2010). Une association a aussi été observée – quoique moins systématiquement – entre l'usage chronique de cannabis et des changements aux structures cérébrales jouant un rôle dans la motivation, les émotions et la réponse motrice, notamment l'amygdale, le néostriatum et le cervelet (Lorenzetti et coll., 2014). De plus, des données montrent que l'usage chronique de cannabis pourrait modifier l'intégrité structurelle de la substance blanche du cerveau, qui joue un rôle dans la transmission des signaux neuronaux (Arnone et coll., 2008; Gruber, Silveri, Dahlgren et Yurgelun-Todd, 2011). À la lumière de ces conclusions, il a été suggéré que l'usage chronique de cannabis pourrait être associé à des altérations à la structure des régions du cerveau présentant une grande concentration de récepteurs cannabinoïdes (Lorenzetti, Solowij et Yücel, 2016).

Une proportion notable de ces études n'a toutefois pas détecté de différence dans la structure cérébrale (taille, volume, densité ou forme) chez les utilisateurs chroniques de cannabis, comparativement aux autres personnes (Batalla et coll., 2013; Ganzer, Bröning, Kraft, Sack et Thomasius, 2016). Les différences entre les études sont en partie attribuables : i) au type et à la puissance du cannabis consommé; ii) à la dose habituelle et à la fréquence de consommation; iii) à l'âge au début de la consommation régulière; et iv) à la présence ou au risque de troubles liés à l'usage de cannabis (Batalla et coll., 2013; Lorenzetti et coll., 2016). L'influence de l'exposition au cannabis sur

<sup>3</sup> Le TMT est une tâche en deux parties qui demande de relier avec justesse un ensemble de 25 points aussi rapidement que possible. Dans la première partie, le participant doit relier les chiffres en ordre (1 à 25), alors que dans la deuxième partie, il faut alterner entre les lettres et les chiffres (1, A, 2, B, etc.). La première partie du TMT est utilisée pour évaluer l'attention visuelle et la vitesse d'exécution, alors que la deuxième partie est utilisée pour mesurer la flexibilité cognitive.



le développement du cerveau pourrait aussi dépendre de la constitution génétique de chacun. Par exemple, une consommation forte de cannabis était associée à un hippocampe et à une amygdale de volume réduit, mais seulement chez les personnes porteuses d'une variante génétique particulière qui code le récepteur cannabinoïde CB1 (Schacht et coll., 2012). Des données préliminaires suggèrent aussi que la relation entre l'usage chronique de cannabis et les modifications aux structures cérébrales pourrait être différente chez les hommes et chez les femmes (Medina et coll., 2009; McQueeney et coll., 2011). Il faut aussi souligner que la plupart des études actuelles sont corrélationnelles. Ainsi, bien qu'il soit possible que l'usage chronique de cannabis entraîne des changements dans la taille, le volume et la forme du cerveau, il est aussi possible que des différences préexistantes dans les structures cérébrales favorisent l'usage régulier de cannabis (Lorenzetti et coll., 2014; 2016). Pour appuyer cette dernière possibilité, un cortex orbitofrontal plus petit chez les jeunes de 12 ans prédisait que la personne aurait déjà consommé du cannabis à 16 ans (Cheetham et coll., 2012).

En plus des différences aux structures cérébrales, les personnes qui consommaient fréquemment du cannabis présentaient des différences dans les schémas d'activation du cerveau lors de tâches cognitives (Blest-Hopley, Giampietro et Bhattacharyya, 2018; Yanes et coll., 2018). Par exemple, des études ont démontré que les personnes qui consomment fréquemment du cannabis présentent généralement une activation réduite des régions du cerveau régissant les fonctions exécutives, particulièrement le cortex cingulaire antérieur et le cortex préfrontal (Eldreth, Matochik, Cadet et Bolla, 2004; Gruber et Yurgelun-Todd, 2005; Hester, Nestor et Garavan, 2009; Kober, DeVito, DeLeone, Carroll et Potenza, 2014; Owens et coll., 2018). Lorsqu'ils effectuent des tâches cognitives, les consommateurs de cannabis présentent plutôt de l'activité dans un ensemble de régions du cerveau appelé le réseau du mode par défaut, qui joue un rôle dans la conscience et le fait de penser à soi-même. Ce modèle d'activité cérébrale liée au cannabis (réduction de l'activité liée à la tâche et augmentation de l'activité du réseau du mode par défaut) semble être un effet à court terme plutôt qu'une perturbation cérébrale persistante (Owens et coll., 2018).

Plusieurs études ont aussi rapporté une activité accrue du cerveau pendant les périodes d'activité cognitive, particulièrement pour des tâches évaluant la mémoire de travail (Blest-Hopley et coll., 2018). Par exemple, même si leurs résultats étaient souvent semblables à ceux des personnes ne consommant pas, les consommateurs fréquents de cannabis présentaient une plus grande

activité dans les régions du cortex frontal nécessaires à l'accomplissement des tâches demandées (Jager, Block, Luijten et Ramsey, 2010; Kanayama, Rogowska, Pope, Gruber et Yurgelun-Todd, 2004). Les consommateurs réguliers de cannabis étaient aussi plus susceptibles d'utiliser des régions du cerveau en soutien et des régions qui ne jouent habituellement pas un rôle dans la mémoire de travail afin de faire correspondre leurs résultats à ceux du groupe témoin, qui n'en consommaient pas (Padula, Schweinsburg et Tapert, 2007; Schweinsburg et coll., 2008; Smith, Longo, Fried, Hogan et Cameron, 2010). Les effets de l'usage de cannabis sur l'activité cérébrale ont été notés après des périodes d'abstinence relativement courtes (de 6 à 36 heures) et longues (28 jours), ce qui suggère que les altérations au cerveau pourraient persister après la période d'intoxication (Kanayama et coll., 2004; Padula et coll., 2007). Ces données de neuroimagerie ont été interprétées comme des preuves d'un mécanisme de compensation. Ainsi, les personnes qui consomment fréquemment du cannabis doivent mobiliser plus de ressources neuronales pour fonctionner sur le plan cognitif à la même intensité que les personnes qui ne consomment pas de cannabis. Encore une fois, on ne sait pas encore avec certitude si les différences dans l'activation du cerveau résultent de l'usage chronique de cannabis ou si elles la précèdent. Par contre, pour appuyer la dernière possibilité, parmi les personnes ayant une forte consommation de cannabis, une activité cérébrale inefficace (nécessitant plus de ressources cognitives pour effectuer une tâche) était un prédicteur de l'augmentation de l'usage de cannabis dans les six mois suivants (Cousijn, Wiers et coll., 2014).

### **Prise de décisions**

La prise de décisions est un processus complexe qui implique l'utilisation de plusieurs capacités cognitives simultanément. La recherche n'a que récemment commencé à examiner les aspects de la prise de décisions chez les consommateurs fréquents de cannabis pour déterminer s'il existe des différences entre eux et les personnes qui ne consomment pas de cannabis. Les données disponibles, bien qu'elles soient limitées, suggèrent que la consommation forte de cannabis et les troubles liés à l'usage de cannabis sont associés à une prise de décisions mésadaptée et à une activité altérée dans les régions du cerveau qui régissent les processus de prise de décisions. Par contre, il semblerait que les aspects de la prise de décisions ne soient pas tous touchés de manière égale, et il n'est pas clair si la consommation forte de cannabis cause des changements dans la prise de décisions, ou si des décisions mésadaptées sont à l'origine d'une consommation forte de cannabis et de troubles liés à l'usage du cannabis.



## Prise de risques

La prise de risques chez les consommateurs réguliers de cannabis a été évaluée en laboratoire par différentes tâches, après des périodes d'abstinence courtes (12 à 18 heures) et longues (plus de 25 jours). La tâche utilisée le plus souvent à cette fin s'appelle Iowa Gambling Task et est conçue pour évaluer des décisions de la vie réelle pouvant entraîner de l'incertitude, des récompenses ou des punitions. Pendant cette tâche, les participants tentent de gagner le plus d'argent imaginaire possible en choisissant des cartes dans quatre paquets, qui mènent tous à différents montants – gains ou pertes – déterminés selon des probabilités prédéterminées. Deux des paquets offrent d'importants gains, mais aussi parfois de plus grandes pertes (les paquets « risqués »), alors que les deux autres paquets offrent de petits gains, mais aussi de petites pertes (les paquets « sûrs »).

Il a été démontré que les personnes qui consomment régulièrement du cannabis et qui le font depuis longtemps prennent souvent des décisions risquées pendant la Iowa Gambling Task. Ces personnes ont particulièrement tendance à reprendre souvent des cartes offrant un potentiel, bien que moins important statistiquement, de récompense immédiate importante, mais qui sont habituellement associées à des conséquences négatives à long terme, p. ex. un gain total moins important (Moreno et coll., 2012; Bolla, Eldreth, Matochik et Cadet, 2005; Grant et coll., 2012; Whitlow et coll., 2004; Verdejo-Garcia et coll., 2007; Wesley, Hanlon et Porrino, 2011). Plus l'usage de cannabis était fréquent, plus les réponses étaient risquées, et ce lien persistait même après 25 jours d'abstinence (Bolla et coll., 2005; Verdejo-Garcia et coll., 2007).

Les modèles informatiques des résultats obtenus avec la Iowa Gambling Task indiquent que les personnes qui consomment du cannabis de manière chronique ont tendance à être moins influencées par l'ampleur d'une perte parce qu'elles traitent chaque perte comme un résultat négatif mineur, peu importe le montant. Elles sont plutôt influencées par les gains (récompense) et prennent des décisions qui ne concordent pas avec leurs anticipations (Fridberg et coll., 2010). Dans le même ordre d'idée, les consommateurs fréquents de cannabis présentent une altération de l'activité des régions du cerveau impliquées dans la prise de décisions, y compris les cortex cingulaire antérieur et orbitofrontal, quand ils font la Iowa Gambling Task (Bolla et coll., 2005; Cousijn, Wiers, Ridderinkhof, van den Brink, Veltman, Porrino et coll., 2013; De Bellis et coll., 2013; Vaidya et coll., 2012; Wesley et coll., 2011). Il faut clarifier que ce modèle de prise de risques et d'activité cérébrale est le plus souvent observé chez les personnes présentant une forte consommation et chez celles en

traitement pour un trouble lié au cannabis (Bolla et coll., 2005; Cousijn, Wiers, Ridderinkhof, van den Brink, Veltman, Porrino et coll., 2013; De Bellis et coll., 2013). De plus, comme avec les conclusions présentées pour la mémoire, la capacité d'apprentissage et les fonctions exécutives, il n'est pas clair si l'usage prolongé de cannabis accroît la tendance à prendre des risques, si les décisions risquées mènent à une consommation forte et problématique de cannabis ou s'il existe une interrelation entre les deux facteurs.

Des données suggèrent qu'une prise de décisions risquées pourrait précéder la consommation forte de cannabis ou servir de prédicteur à des habitudes d'usage problématique. Plus précisément, une fréquence élevée d'usage de cannabis (à vie, dans les 12 derniers mois et dans les 30 derniers jours) était associée à un plus grand nombre de problèmes liés au cannabis, mais seulement chez les personnes qui présentaient une mauvaise aptitude à la prise de décisions (Gonzalez, Schuster, Mermelstein et Diviak, 2015). De plus, chez les personnes ayant une consommation forte de cannabis, une perturbation de l'activité des lobes frontal et temporal pendant la réalisation de la Iowa Gambling Task permettait de prédire un usage hebdomadaire accru six mois plus tard (Cousijn, Wiers, Ridderinkhof, van den Brink, Veltman, Porrino et coll., 2013).

## Dévalorisation des gains futurs

Un autre aspect de la prise de décisions de plus en plus étudié en tant que facteur chez les consommateurs de cannabis est la dévalorisation des gains futurs. Il s'agit d'un type très précis de prise de décisions impulsive dans lequel une récompense perd de la valeur rapidement plus le délai avant de la recevoir est long (MacKillop et coll., 2011). Cet aspect de la prise de décisions peut être vu comme le contraire de la gratification différée et est exprimé par le choix d'une récompense plus modeste, mais immédiate, p. ex. 100 \$ maintenant, plutôt qu'une récompense plus importante, mais plus loin dans le temps, p. ex. 500 \$ dans un an (Green, Fry et Myerson, 1994). Une importante dévalorisation des gains futurs (préférence pour une petite récompense immédiate plutôt que pour une importante récompense plus tard) a été fréquemment observée chez les personnes présentant une dépendance à l'alcool, à la nicotine, à la cocaïne, aux opioïdes ou au jeu (Amlung, Vedelago, Acker, Baladis et MacKillop, 2017). Étonnamment, cet aspect de la prise de décisions ne semble pas perturbé chez les personnes qui consomment fréquemment du cannabis ou qui ont un trouble lié à l'usage de cannabis (Amlung et coll., 2017; MacKillop et coll., 2011). Ainsi, lorsqu'on considère les données dans leur ensemble, bien que les personnes ayant une consommation forte de cannabis aient tendance à prendre des décisions risquées et montrent des problèmes d'autorégulation (p. ex. inhibition



de la réponse), leur processus de prise de décisions n'est pas entièrement impulsif, en ce sens qu'elles sont capables de retarder la réception d'une récompense.

### **Motivation et traitement des récompenses**

Il est connu que l'intoxication aiguë au cannabis réduit temporairement la motivation (Lawn et coll., 2016), mais il n'est pas clair si cet effet perdure après la période d'intoxication, particulièrement chez les consommateurs réguliers. Plusieurs études ont rapporté une motivation réduite chez les personnes qui consommaient régulièrement du cannabis persistant sur plusieurs autodéclarations et mesures basées sur la performance (Lane, Cherek, Pietras et Steinberg, 2005; Looby et Earleywine, 2007). Dans une étude prospective récente, après avoir tenu compte de la personnalité et de la consommation d'alcool et de tabac, les auteurs ont conclu que l'usage régulier de cannabis permettait de prédire une baisse de plusieurs indicateurs de motivation (p. ex. autoefficacité) un mois plus tard (Lac et Luk, 2018), ce qui soutient un lien de causalité entre l'usage de cannabis et la réduction de la motivation. Des perturbations de la motivation n'ont toutefois pas été observées chez toutes les personnes consommant fréquemment du cannabis (Pacheco-Colón, Limia et Gonzalez, 2018), particulièrement après avoir pris en compte la présence de symptômes dépressifs (Pacheco-Colón et coll., 2018). Chez les adolescents, la relation entre l'usage de cannabis et plusieurs indicateurs de motivation disparaissait si on tenait compte des symptômes dépressifs et d'autres covariables (Pacheco-Colón et coll., 2018). Cette conclusion est particulièrement importante, puisque les difficultés de motivation, provenant potentiellement de l'anhédonie (une capacité limitée à éprouver du plaisir ou un intérêt réduit à prendre part à des activités plaisantes), sont une caractéristique très commune des troubles dépressifs, qui ont été associés avec l'usage de cannabis (voir *Dissiper la fumée entourant le cannabis : consommation chronique, fonctionnement cognitif et santé mentale*).

Une réponse neurobiologique affaiblie et l'insensibilité aux récompenses pourraient contribuer aux difficultés de motivation observées chez les personnes ayant une consommation forte de cannabis. Les consommateurs fréquents de cannabis montraient une activation réduite des principales régions du cerveau jouant un rôle dans le traitement des récompenses, y compris le striatum ventral et le cortex préfrontal interne, lors de l'anticipation de récompenses pécuniaires (van Hell et coll., 2010). Dans une étude longitudinale, une consommation de cannabis plus importante au début de l'étude concordait avec une activation affaiblie de la région centrale du striatum ventral, le noyau accumbens, environ deux ans plus tard (Martz et

coll., 2016). De plus, une réduction des connexions entre le striatum et le cortex préfrontal a été observée chez les consommateurs réguliers de cannabis. Par contre, ces connexions étaient renforcées après un mois d'abstinence, ce qui semble indiquer que les atteintes des régions du cerveau responsables du traitement des récompenses pourraient se normaliser après une période d'arrêt prolongé de l'usage de cannabis (Blanco-Hinojo et coll., 2017).

Dans une étude de tomographie par émission de positons (TEP), une association a été établie entre un fort degré d'apathie chez les personnes ayant un usage chronique de cannabis et une production réduite de dopamine, le neurotransmetteur impliqué dans la motivation et les récompenses, dans le striatum (Bloomfield, Morgan, Kapur, Curran et Howes, 2014). Dans une autre étude de TEP, la réactivité à la dopamine en réponse au méthylphénidate (RitalinMD), un stimulant qui cause habituellement des élévations de dopamine dans les régions du cerveau responsables des récompenses, a été comparée chez les personnes ayant un usage problématique de cannabis et celles qui n'en consommaient pas (Volkow, Wang et coll., 2014). Comparativement au groupe témoin, les personnes ayant un usage problématique de cannabis avaient une réponse faible à la dopamine et déclaraient moins d'émotions positives lorsqu'on leur administrait du méthylphénidate. Ces études suggèrent que l'usage chronique de cannabis pourrait être associé à une faible activité de la dopamine dans les régions du cerveau responsables du traitement des récompenses et des comportements motivés.

Plusieurs études n'ont rapporté aucune différence dans l'activation du cerveau avant ou après la réception de la récompense entre les personnes qui consomment fréquemment du cannabis et celles qui n'en ont jamais consommé ou qui en consomment rarement (Enzi et coll., 2015; Filbey et coll., 2016; Karoly et coll., 2015). Pourtant, d'autres études ont obtenu l'effet contraire : une hypersensibilité à la récompense chez les consommateurs chroniques de cannabis (décrit dans Pacheco-Colón, Limia et Gonzalez, 2018). Par exemple, les personnes qui consommaient du cannabis de manière chronique présentaient une augmentation de l'activité du striatum ventral lorsqu'elles s'attendaient à recevoir une récompense pécuniaire, et cette activation du cerveau dépendait de la quantité consommée et de la durée de l'usage de cannabis à vie (Nestor, Hester et Garavan, 2010). De manière semblable, les adolescents consommant du cannabis de manière chronique présentaient une hyperactivation du striatum lors de l'attente des récompenses et des non-récompenses, ce qui pourrait suggérer un système motivationnel hypersensible (Jager, Block, Luijten et Ramsey 2013). De plus, les personnes qui consommaient

fréquemment du cannabis montraient une activation plus importante du cortex orbitofrontal (participant à la prise de décisions, à l'inhibition et à l'attribution d'une valeur émotionnelle à un objet ou à un événement) lorsqu'elles gagnaient de l'argent (fictif) lors d'une tâche sur un ordinateur, alors que les personnes qui ne consommaient pas de cannabis présentaient une activation plus importante du cerveau lorsqu'elles perdaient (Filbey, Dunlop et Myers 2013). Ces conclusions suggèrent que l'usage chronique de cannabis pourrait être associé à une hypersensibilité générale aux récompenses anticipées, mais à une réponse affaiblie aux pertes anticipées.

La recherche suggère aussi que l'usage chronique, et surtout problématique, de cannabis pourrait être accompagné d'une hypersensibilité à l'information liée au cannabis, plutôt qu'une sensibilité généralisée à toutes les récompenses. Par exemple, les personnes qui consommaient fréquemment du cannabis montraient une augmentation de l'activation du circuit de la récompense du cerveau (aire tegmentale ventrale) en réponse à des images liées au cannabis, mais pas à des images neutres. Parmi un sous-ensemble de personnes ayant une consommation problématique, la réponse neuronale à des images liées au cannabis s'étendait au cortex préfrontal et au striatum (Cousijn, Goudriaan et coll., 2013). Dans la même veine, comparativement à un groupe témoin ne consommant pas de cannabis, les personnes qui avaient consommé du cannabis quotidiennement pendant une longue période présentaient une réponse plus importante à des signaux liés au cannabis (p. ex. des images d'objets liés au cannabis) qu'à des signaux de récompense naturels (p. ex. des images de fruits) dans le cortex orbitofrontal, le striatum et le cortex cingulaire antérieur, ainsi que dans l'aire tegmentale ventrale (Filbey et coll., 2016). Ces conclusions viennent appuyer la théorie de la sensibilisation incitative, qui propose qu'une exposition répétée à une drogue pouvant créer une dépendance (p. ex. le cannabis) puisse modifier les circuits naturels de récompense et de motivation du cerveau de manière à les rendre plus sensibles (réactifs) à cette drogue ou à des signaux associés à celle-ci (p. ex. une pipe), ce qui exacerbe le désir d'en consommer (Berridge et Robinson, 2016). Les mêmes études de neuroimagerie pointent aussi vers la possibilité que, par des modifications des circuits naturels de récompense du cerveau, l'usage problématique de cannabis pourrait être associé à une motivation accrue de rechercher le cannabis aux dépens de la poursuite d'objectifs personnels significatifs (p. ex. la réussite scolaire). Par contre, il n'est pas clair si les fonctions altérées du cerveau sont une cause ou une conséquence de l'usage chronique de cannabis.

## Cognition sociale

La cognition sociale fait référence à un ensemble de processus cognitifs et émotionnels qui jouent un rôle important dans la capacité d'une personne à communiquer et à interagir avec les autres. L'un des aspects les plus importants de la cognition sociale est la capacité d'interpréter les signaux sociaux, notamment de déterminer l'état émotionnel d'une autre personne par son expression faciale. Bien qu'elles soient limitées, les données suggèrent que les personnes qui consomment fréquemment du cannabis pourraient éprouver de la difficulté à interpréter les expressions faciales. Par exemple, en comparaison avec un groupe témoin, les consommateurs fréquents de cannabis ont pris plus de temps pour nommer les émotions joyeuses, tristes et fâchées qui apparaissaient à l'écran et obtenu de moins bons résultats (Hindocha et coll., 2014; Platt, Kamboj, Morgan et Curran, 2010). La difficulté à reconnaître les expressions faciales était plus marquée chez les personnes dépendantes au cannabis, particulièrement pour les émotions négatives, et elle persistait après plus d'un mois d'abstinence (Bayrakçi et coll., 2015). Par contre, les personnes qui consommaient du cannabis à l'occasion ont obtenu de meilleurs résultats pour la cognition sociale, ce qui se manifestait par la capacité à détecter et à différencier les émotions et l'âge des personnes d'après une image de leur visage (Scott et coll., 2017).

Les déficits de la cognition sociale pourraient être liés à la façon dont le cerveau traite l'information émotionnelle. Lorsqu'on a présenté à des sujets des images de visages joyeux et tristes masqués<sup>4</sup>, l'activité du cortex cingulaire antérieur et de l'amygdale (régions du cerveau importantes à la détection et à l'expérimentation des émotions) était inférieure chez les personnes consommant du cannabis de manière chronique (Gruber, Rogowska et Yurgelun-Todd, 2009). Dans une étude plus récente, l'activité du cortex préfrontal interne (une région jouant un rôle dans le traitement, la représentation et l'intégration des informations sociales et affectives) était inférieure chez les personnes ayant une forte consommation de cannabis pendant des évaluations positives et négatives (Wesley, Lile, Hanlon et Porrino, 2016).

En plus des difficultés de traitement des émotions, les consommateurs réguliers de cannabis pourraient être moins sensibles à l'exclusion sociale. La tâche *cyberball* est un paradigme d'ostracisme commun, qui consiste en un jeu de balle informatique. Sans que le participant le sache, les autres « joueurs » sont en fait des ordinateurs programmés pour exclure le participant pendant une partie du jeu. Normalement, l'exclusion du jeu provoque

<sup>4</sup> Le masquage fait référence à la présentation d'un stimulus (p. ex. l'image d'un visage) pendant une très courte période (30 millisecondes), ce qui serait en-deçà du niveau de traitement conscient de l'information.

l'activation de l'insula antérieure, une région associée aux émotions négatives et à l'ostracisme. Les consommateurs de cannabis n'ont toutefois pas montré d'activation de cette région du cerveau (Gilman, Curran, Calderon, Schuster et Evins, 2016), une conclusion qui concorderait avec une réponse émotionnelle généralement affaiblie (apathie) présente chez les consommateurs fréquents de cannabis. Ensemble, ces études de neuroimagerie semblent indiquer que les personnes qui consomment fréquemment du cannabis pourraient avoir de la difficulté à traiter les situations sociales et émotionnelles et à y répondre. Il n'est toutefois pas clair si ces difficultés sont un trait préexistant commun chez les consommateurs de cannabis ou si elles découlent de l'usage de cannabis.

### **Intelligence**

Les effets potentiels de l'usage chronique de cannabis sur l'intelligence ont reçu une grande attention et sont un sujet d'actualité très litigieux. Dans une étude de cohorte longitudinale, l'usage précoce de cannabis a été associé à un déclin de l'intelligence (diminution moyenne du QI de huit points) sur une période de 25 ans (13 à 38 ans), indépendamment du nombre d'années d'études. Le QI des personnes ayant commencé à consommer du cannabis avant 18 ans, mais ayant complètement cessé par la suite, est demeuré significativement plus bas que celui des personnes qui n'ont pas fait un usage chronique de cannabis (Meier et coll., 2012). Même si cette étude a fait l'objet de critiques pour avoir omis de tenir compte du statut socioéconomique (Rogeberg, 2013), une analyse subséquente des données portait à croire que ce statut n'expliquait pas les effets de l'usage chronique de cannabis sur la diminution des résultats au test de QI (Moffitt, Meier, Caspi et Poulton, 2013). En résumé, des études longitudinales antérieures ont suggéré qu'un usage chronique de cannabis commençant tôt dans la vie et persistant durant plusieurs années pourrait mener à un déclin de l'intelligence au cours de la vie.

En revanche, deux études longitudinales récentes portant sur des jumeaux viennent remettre en question ces conclusions en offrant une autre explication à la relation entre l'usage chronique de cannabis et les fonctions intellectuelles (Jackson et coll., 2016). Comme dans les études précédentes (Meier et coll., 2012), des adolescents consommant du cannabis ont obtenu de moins bons résultats aux tests d'intelligence entre la préadolescence et la fin de l'adolescence comparativement à ceux qui n'en consommaient pas. Par contre, dans les récentes études longitudinales, les jumeaux qui consommaient du cannabis ne présentaient pas de déclin significatif du QI comparativement à leur sœur ou à leur frère abstinent. Ces résultats pourraient suggérer que le déclin observé

du QI n'est pas un résultat direct de l'exposition au cannabis, mais plutôt une conséquence des facteurs familiaux qui sous-tendent tant l'initiation au cannabis que la faible réussite intellectuelle (Jackson et coll., 2016). Des résultats semblables ont récemment été rapportés par l'*Environmental Risk Longitudinal Twin Study* [étude longitudinale de jumeaux sur les risques environnementaux] (Meier et coll., 2018), qui a montré que le QI des adolescents qui consommaient du cannabis était moins élevé, qu'il soit mesuré durant l'enfance avant l'initiation au cannabis ou à 18 ans. En revanche, il n'y a pas vraiment de preuves que l'usage de cannabis serait associé à un déclin du QI entre 12 et 18 ans, puisque les adolescents qui consommaient du cannabis plus fréquemment que leur jumeau ont obtenu des résultats semblables à ceux de leur jumeau. Ces résultats semblent indiquer qu'un usage de cannabis à court terme (pas plus de quelques années) à l'adolescence ne semble pas causer de déclin du QI (ni de perturbation des fonctions exécutives), même lorsque le consommateur de cannabis devient dépendant. Ce sont plutôt les facteurs familiaux qui expliqueraient pourquoi les adolescents consommant du cannabis obtiennent de mauvais résultats aux tests de QI et des fonctions exécutives (Meier et coll., 2018).

Il a récemment été proposé que les résultats apparemment contradictoires des études longitudinales ne seraient peut-être pas aussi incompatibles qu'on pourrait le croire (Meier et coll., 2018). En général, plus la période de suivi est longue et l'exposition au cannabis (de l'adolescence à l'âge adulte) importante, plus les preuves de déclin de l'intelligence et de déclin neuropsychologique liés au cannabis sont solides (Auer et coll., 2016; Fried et coll., 2005; Meier et coll., 2012). En comparaison, lorsque les études ont des périodes de suivi plus courtes et une exposition au cannabis moindre (études sur l'usage de cannabis à l'adolescence), les associations observées sont plus faibles (Boccio et Beaver, 2017; Jackson et coll., 2016; Mokrysz et coll., 2016). Par conséquent, il est possible que les déficits neuropsychologiques, y compris la réduction de l'intelligence, n'apparaissent qu'après un grand nombre d'années d'usage régulier (Meier et coll., 2018). Notons toutefois que l'usage régulier de cannabis chez les adolescents a été associé à un déclin progressif de l'intelligence et des fonctions neuropsychologiques même après une période relativement courte, p. ex. quatre ans (Castellanos-Ryan et coll., 2017; Morin et coll., 2018). Pourtant, encore une fois, il reste à caractériser l'ampleur de la contribution directe de l'usage régulier de cannabis à un jeune âge à un déficit des fonctions intellectuelles, au-delà de ce qui pourrait être attribuable à des facteurs connexes (p. ex. statut socioéconomique inférieur, mauvais résultats scolaires ou troubles psychiatriques ou liés à l'usage de substances).

### **Différences individuelles**

À l'exception de quelques études longitudinales, la plupart des études examinant la relation entre l'usage chronique de cannabis et le fonctionnement cognitif faisaient appel à de petits échantillons. Il a donc été difficile d'explorer la contribution des différences individuelles, y compris le sexe et le genre, la génétique et les expériences, à cette relation. Par conséquent, nous en savons peu sur la possible variabilité de l'effet de l'usage fréquent de cannabis sur le fonctionnement cognitif d'une personne à l'autre. Malgré tout, des données préliminaires font ressortir l'importance de ces caractéristiques.

Les personnes qui consomment fréquemment du cannabis prennent aussi souvent d'autres substances, comme le tabac et l'alcool (Hindocha, Freeman, Ferris, Lynskey et Winstock 2016; Subbaraman et Kerr, 2015). Même si plusieurs études ont tenu compte de l'usage de plusieurs substances, peu d'entre elles ont envisagé la possibilité d'un effet additif ou interactif du cannabis pris en combinaison avec d'autres substances sur le fonctionnement cognitif. Il devient de plus en plus évident que les effets de l'usage chronique de cannabis sur certains aspects de la cognition pourraient être exacerbés par l'utilisation combinée de cannabis et d'autres substances. Par exemple, les personnes qui consomment fréquemment du cannabis et de l'alcool présentent des déficits touchant plusieurs aspects de la cognition, notamment l'attention et la mémoire (Jacobus et coll., 2015), et la consommation combinée de cannabis et d'alcool a été associée à de moins bons résultats pour la mémoire de travail que la consommation de cannabis seul (Winward et coll., 2014). Des études semblent aussi indiquer que fumer du tabac pourrait masquer les effets indésirables du cannabis sur la capacité d'apprentissage et la mémoire (Schuster, Crane, Mermelstein et Gonzalez, 2015) et que la consommation combinée de cannabis et de tabac pourrait être accompagnée de différences structurelles et fonctionnelles dans les régions du cerveau jouant un rôle dans l'apprentissage et la mémoire (Filbey, McQueeney, Kadamangudi, Bice et Ketcherside, 2015).

Les modèles et les expériences d'usage de cannabis sont différents chez les hommes et les femmes (Cuttler, Mischley et Sexton, 2016), et des données indiquent que les hormones stéroïdes (l'œstrogène et la testostérone) pourraient moduler le fonctionnement du système endocannabinoïde (Struik, Sanna et Fattore, 2018). Pourtant, peu d'efforts ont été consacrés à déterminer si les effets de l'usage chronique de cannabis sur la cognition dans ces deux groupes sont différents. La forte consommation de cannabis a été associée à une perturbation de la mémoire chez les femmes (Crane, Schuster, Fusar-Poli et Gonzalez, 2013), mais à une vitesse psychomotrice réduite (Lisdahl

et Price, 2012) et à une mauvaise prise de décisions chez les hommes (Crane et coll., 2013). Bien que préliminaires, ces données semblent indiquer une différenciation propre au sexe des effets de l'usage chronique de cannabis sur le fonctionnement cognitif. Des recherches plus poussées seront nécessaires pour confirmer ces résultats et déterminer dans quelle mesure les différences potentielles dans les effets de cannabis sur le fonctionnement cognitif selon le sexe sont attribuables à des facteurs biologiques (p. ex. les hormones sexuelles) ou psychologiques (p. ex. le développement social).

Des données suggèrent aussi que les effets de l'usage de cannabis sur le fonctionnement cognitif pourraient dépendre du patrimoine génétique de chacun. Par exemple, les consommateurs de cannabis porteurs de deux exemplaires de l'allèle Val pour un gène codant une enzyme qui régule l'activité de la dopamine (catéchol-O-méthyltransférase) présentaient un déficit de l'attention soutenue, comparativement aux personnes ayant le même génotype, mais qui ne consommaient pas de cannabis. De plus, chez les consommateurs de cannabis, le fait d'avoir plus d'une copie de l'allèle Val était associé à des difficultés touchant la vigilance et l'attention partagée (Verdejo-García et coll., 2013). Dans la même étude, l'usage fréquent de cannabis était associé à une mauvaise prise de décisions lors de la Iowa Gambling Task, mais seulement chez les personnes présentant une mutation courante du gène codant la sérotonine (5-HTTLPR) (Verdejo-García et coll., 2013).

Les données disponibles laissent croire que la relation entre l'usage régulier de cannabis et le fonctionnement cognitif varie substantiellement d'une personne à l'autre. Un petit nombre d'études expliquent cette variabilité par des facteurs précis. Ainsi, pour mieux comprendre les effets de l'usage de cannabis sur le fonctionnement cognitif, il est important de tenir compte des caractéristiques individuelles, notamment de la polyconsommation, des différences entre les sexes et les genres et du patrimoine génétique.

### **Conclusions et implications**

Une grande proportion de Canadiens de 15 ans ou plus (près de 16 %, soit environ 4,6 millions de personnes) a déclaré avoir consommé du cannabis au moins une fois dans les trois derniers mois (Statistique Canada, 2018), et de nombreux mythes sur les effets du cannabis sur la santé persistent, particulièrement chez les jeunes (p. ex. McKiernan et Fleming, 2017). Il est donc important d'informer la population des effets d'une consommation forte ou régulière de cannabis sur la santé et la sécurité. En effet, la sensibilisation et l'éducation du public sont plus que jamais nécessaires, compte tenu de la récente légalisation



du cannabis non médical au Canada. Le présent rapport synthétise objectivement les études disponibles pour soutenir les décideurs et les professionnels de la santé dans l'élaboration de politiques de santé et de ressources d'information du public.

Pour la plupart des gens, l'usage chronique de cannabis ne semble pas mener à une perturbation importante du fonctionnement cognitif, y compris un déficit majeur des capacités d'apprentissage, de la mémoire et des fonctions exécutives. Il semble plutôt qu'il causerait des difficultés cognitives légères, mais mesurables. Dans ce contexte, les consommateurs réguliers de cannabis réussiraient assez bien les tâches du quotidien, mais pourraient rencontrer des difficultés lors de l'accomplissement de tâches complexes et nouvelles ou qui ne peuvent être effectuées en appliquant automatiquement des connaissances acquises. Les tâches qui font fortement appel à la mémoire ou qui demandent une planification stratégique ou la capacité d'accomplir plusieurs choses à la fois pourraient être difficiles pour les consommateurs chroniques de cannabis. Il est certainement possible que la qualité du travail des personnes travaillant dans des domaines où la sécurité est importante (p. ex. policiers, contrôleurs aériens) ou occupant des postes demandant une forte mobilisation des fonctions cognitives soit grandement affectée.

Les personnes qui ont eu une forte consommation de cannabis sur une longue période pourraient être plus susceptibles de connaître des difficultés cognitives qui perdurent (Meier et coll., 2012). Les personnes ayant des vulnérabilités cognitives préexistantes, particulièrement si elles sont liées aux fonctions exécutives, à la prise de décisions et aux processus motivationnels (de récompense), sont plus susceptibles de présenter des tendances de consommation forte et problématique de cannabis et de développer une dépendance ou un trouble lié à l'usage de cannabis. D'après la recherche, chaque personne devrait tenir compte de ses potentielles vulnérabilités cognitives préexistantes avant de commencer à consommer du cannabis.

On ne sait toujours pas avec certitude si l'usage chronique de cannabis cause ou non des modifications irréversibles du fonctionnement cognitif. Chez la plupart des gens, il semble que les difficultés cognitives associées à l'usage chronique de cannabis disparaissent après une période d'abstinence suffisante (allant de quelques semaines à un mois). Par contre, pour certaines personnes, notamment celles qui ont eu une forte consommation de cannabis pendant plusieurs années, le déficit cognitif pourrait ne pas être totalement réversible. Par ailleurs, on ne sait toujours pas si le déficit cognitif est directement attribuable à l'exposition chronique au cannabis (p. ex. s'il s'agit de changements au

cerveau causés par l'exposition répétée aux cannabinoïdes présents dans le cannabis) ou si l'usage chronique et le fonctionnement cognitif sont tous deux influencés par des facteurs communs (p. ex. le patrimoine génétique et l'éducation). Malgré tout, la recherche met en lumière l'importance de limiter la fréquence de consommation et la quantité de cannabis consommée, particulièrement chez les populations vulnérables.

Beaucoup s'entendent pour dire que, comme le cerveau continue de se développer jusqu'au début de l'âge adulte (environ jusqu'à 25 ans), les adolescents sont plus susceptibles de connaître des effets cognitifs indésirables de l'usage de cannabis que les adultes. Pourtant, des données laissent entendre que ce n'est peut-être pas le cas (Scott et coll., 2018; Meier et coll., 2018; Mokrysz et Freeman, 2018). Il semble plutôt que de courtes périodes d'usage de cannabis affectent les deux populations de la même manière. En effet, l'usage fréquent de cannabis a été associé à des déficits cognitifs (légers) similaires chez les adolescents et les adultes, qui disparaissent après une abstinence prolongée (p. ex. un mois). Il est primordial de distinguer ces observations de celles liées à la consommation précoce (la consommation régulière de cannabis avant 16 ou 17 ans). En effet, on a observé que l'usage précoce de cannabis, typiquement associé à une forte consommation, est accompagné de perturbations cognitives prononcées et potentiellement irréversibles (Castellanos-Ryan et coll., 2017; Meier et coll., 2012, 2018; Morin et coll., 2018). Il a d'ailleurs été suggéré que de longues périodes d'usage régulier de cannabis commençant à l'adolescence seraient plus susceptibles de causer des perturbations cognitives durables (Meier et coll., 2012), comparativement à de courtes périodes d'usage fréquent à l'adolescence (Meier et coll., 2018). Cela étant dit, un déclin progressif du fonctionnement cognitif a été observé chez les adolescents ayant consommé fréquemment du cannabis pendant quatre ans (Morin et coll., 2018). D'autres études seront nécessaires pour déterminer les facteurs qui prédisent un développement cognitif affaibli chez les adolescents consommant régulièrement du cannabis. Il est aussi crucial de ne pas confondre les conclusions relatives au fonctionnement cognitif avec celles relatives à la santé mentale, particulièrement la psychose et la schizophrénie. Des données fiables semblent indiquer que la consommation de cannabis, surtout la consommation forte, serait associée à un risque accru de psychose et de schizophrénie, en particulier chez les personnes qui ont des antécédents familiaux de ces troubles. Le risque est encore plus élevé pour les personnes qui ont commencé à consommer du cannabis au début de l'adolescence (voir *Dissiper la fumée entourant le cannabis : consommation chronique, fonctionnement cognitif et santé mentale*).

Il est important de se rappeler que le lien entre l'usage précoce de cannabis et les troubles cognitifs pourrait se manifester de plusieurs façons non mutuellement exclusives. Pour certaines personnes, le début d'un usage chronique de cannabis tôt à l'adolescence pourrait entraîner à long terme des déficits cognitifs; il convient toutefois de noter que les effets d'une exposition répétée au THC (et à d'autres cannabinoïdes) sur le cerveau humain ne sont pas encore connus. Pour d'autres personnes, les difficultés cognitives, particulièrement celles liées aux fonctions exécutives et à la prise de décisions, pourraient augmenter le risque d'usage précoce et pathologique de cannabis. Pour d'autres personnes encore, le lien entre un usage précoce de cannabis et un fonctionnement cognitif réduit pourrait être attribuable à un facteur commun, comme le contexte familial. Il y a certainement plusieurs avenues reliant l'usage précoce de cannabis et l'atteinte des fonctions cognitives. Pourtant, toutes ces voies conduisent à la même conclusion : le début de l'usage de cannabis devrait se faire le plus tard possible, particulièrement chez les jeunes vulnérables. Il faut donc renforcer les capacités des personnes travaillant auprès des jeunes en leur offrant des ressources et des outils basés sur des données probantes (Centre canadien de lutte contre les toxicomanies, 2016), comme le [Guide de communication sur le cannabis](#) et le document *La vérité crue*, inspiré des Directives canadiennes d'usage de cannabis à faible risque de CAMH (Fischer et coll., 2017).

Il faut aussi garder en tête les limites de la recherche actuelle lors de l'interprétation des données présentées dans ce rapport. Puisque la plupart des études disponibles sont corrélationnelles, il a été difficile d'établir des liens de cause à effet entre l'usage chronique de cannabis et le fonctionnement cognitif. D'ailleurs, même si certaines études longitudinales ont montré que l'usage chronique de cannabis est un prédicteur du déclin du fonctionnement cognitif et de l'intelligence dans le temps, il n'a pas toujours été possible d'éliminer les facteurs contributifs. De plus, la variabilité entre les études est importante : certaines ont rapporté un déficit du fonctionnement cognitif chez les personnes qui consommaient du cannabis de manière chronique, alors que d'autres n'ont pas réussi à établir une telle corrélation. Cette apparente contradiction est en partie attribuable aux différences dans la mesure de l'usage de cannabis et à la définition exacte et informative de « consommation chronique de cannabis ». Par ailleurs, on n'a pas encore établi si l'usage régulier de différents types de produits (p. ex. les produits comestibles, les huiles ou les concentrés) ou de différentes souches de cannabis, aux profils de cannabinoïdes distincts (ratio de THC et CBD), peut moduler l'influence sur la cognition. Il existe aussi différents modes de consommation, qu'on parle

de fumer les plantes séchées, des huiles de vapotage et des concentrés, ou encore d'ingérer des produits contenant du cannabis (p. ex. des brownies). La teneur en cannabinoïdes et la pharmacocinétique (l'absorption et la métabolisation par l'organisme) varient aussi d'un mode d'administration à l'autre, ce qui peut entraîner différents effets sur le fonctionnement cognitif. Pour trouver des réponses à ces questions et comparer les conclusions des différentes études de manière plus efficace, il sera nécessaire d'obtenir des données normalisées et détaillées sur la fréquence de consommation, la quantité utilisée et le mode d'administration (Lorenzetti et coll., 2016).

Enfin, les prochaines recherches sur le cannabis devront prendre davantage en compte les caractéristiques individuelles, notamment les différences entre les sexes et les genres, le patrimoine génétique et les expériences. Nous n'en savons actuellement que très peu sur la façon dont les différences individuelles modulent les effets de l'usage régulier de cannabis sur le fonctionnement cognitif. Nous ne savons pas non plus comment le cannabis peut interagir avec d'autres substances comme l'alcool et le tabac, ni comment l'usage à long terme de plusieurs substances peut affecter la cognition et la santé mentale. Même si nous avons fait d'importants progrès dans la compréhension des effets de l'usage chronique de cannabis sur le fonctionnement cognitif, beaucoup de questions restent sans réponse. La récente légalisation du cannabis à des fins non médicales au Canada pourrait faciliter la recherche dans ce domaine et améliorer notre compréhension des conséquences de l'usage de cannabis sur la santé, y compris sur le fonctionnement cognitif.

## Bibliographie

- Arnone, D., T.R. Barrick, S. Chengappa, C.E. Mackay, C.A. Clark et M.T. Abou-Saleh. « Corpus callosum damage in heavy marijuana use: Preliminary evidence from diffusion tensor tractography and tract-based spatial statistics », *NeuroImage*, vol. 41, n° 3 (2008), p. 1067–1074.
- Ashtari, M., B. Avants, L. Cyckowski, K.L. Cervellione, D. Roofeh, P. Cook, ... et S. Kumra. « Medial temporal structures and memory functions in adolescents with heavy cannabis use », *Journal of Psychiatric Research*, vol. 45, n° 8 (2011), p. 1055–1066.
- Auer, R., E. Vittinghoff, K. Yaffe, A. Künzi, S.G. Kertesz, D.A. Levine, ... et M.J. Pletcher. « Association between lifetime marijuana use and cognitive function in middle age: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study », *JAMA Internal Medicine*, vol. 176, n° 3 (2016), p. 352–361.
- Batalla, A., S. Bhattacharyya, M. Yücel, P. Fusar-Poli, J.A. Crippa, S. Nogué, ... et R. Martín-Santos. « Structural and functional imaging studies in chronic cannabis users: A systematic review of adolescent and adult findings », *PLoS One*, vol. 8, n° 2 (2013), p. e55821.
- Battistella, G., E. Fornari, J.M. Annoni, H. Chtioui, K. Dao, M. Fabritius, ... et C. Giroud. « Long-term effects of cannabis on brain structure », *Neuropsychopharmacology*, vol. 39, n° 9 (2014), p. 2041–2048.
- Battisti, R.A., S. Roodenrys, S.J. Johnstone, C. Respondek, D.F. Hermens et N. Solowij. « Chronic use of cannabis and poor neural efficiency in verbal memory ability », *Psychopharmacology*, vol. 209, n° 4 (2010), p. 319–330.
- Bayrakçı, A., E. Sert, N. Zorlu, A. Erol, A. Sarıççek et L. Mete. « Facial emotion recognition deficits in abstinent cannabis dependent patients », *Comprehensive Psychiatry*, vol. 58 (2015), p. 160–164.
- Becker, M.P., P.F. Collins et M. Luciana. « Neurocognition in college-aged daily marijuana users », *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, vol. 36, n° 4 (2014), p. 379–398.
- Becker, M.P., P.F. Collins, A. Schultz, S. Urošević, B. Schmaling et M. Luciana. « Longitudinal changes in cognition in young adult cannabis users », *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, vol. 40, n° 6 (2018), p. 529–543.
- Behan, B., C.G. Connolly, S. Datwani, M. Doucet, J. Ivanovic, R. Morioka, ... et H. Garavan. « Response inhibition and elevated parietal-cerebellar correlations in chronic adolescent cannabis users », *Neuropharmacology*, vol. 84 (2014), p. 131–137.
- Beirness, D.J. et A.J. Porath-Waller. *Dissiper la fumée entourant le cannabis : cannabis au volant – version actualisée*, Ottawa (Ont.), Centre canadien sur les dépendances et l'usage de substances, 2017.
- Berridge, K.C. et T.E. Robinson. « Liking, wanting, and the incentive-sensitization theory of addiction », *American Psychologist*, vol. 71, n° 8 (2016), p. 670–679.
- Bilkei-Gorzo, A., O. Albayram, A. Draffehn, K. Michel, A. Piyanova, H. Oppenheimer, ... et I. Bab. « A chronic low dose of  $\Delta$  9-tetrahydrocannabinol (THC) restores cognitive function in old mice », *Nature Medicine*, vol. 23, n° 6 (2017), p. 782–787.
- Blanco-Hinojo, L., J. Pujol, B.J. Harrison, D. Macià, A. Batalla, S. Nogué, ... et R. Martín-Santos. « Attenuated frontal and sensory inputs to the basal ganglia in cannabis users », *Addiction Biology*, vol. 22, n° 4 (2017), p. 1036–1047.
- Blest-Hopley, G., V. Giampietro et S. Bhattacharyya. « Residual effects of cannabis use in adolescent and adult brains—a meta-analysis of fMRI studies », *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, vol. 88 (2018), p. 26–41.
- Block, R.I., D.S. O'Leary, J.C. Ehrhardt, J.C. Augustinack, M.M. Ghoneim, S. Arndt et J.A. Hall. « Effects of frequent marijuana use on brain tissue volume and composition », *Neuroreport*, vol. 11, n° 3 (2000), p. 491–496.
- Bloomfield, M.A., C.J. Morgan, S. Kapur, H.V. Curran et O.D. Howes. « The link between dopamine function and apathy in cannabis users: an [18 F]-DOPA PET imaging study », *Psychopharmacology*, vol. 231, n° 11 (2014), p. 2251–2259.
- Boccio, C.M. et K.M. Beaver. « Examining the influence of adolescent marijuana use on adult intelligence: Further evidence in the causation versus spuriousness debate », *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 177 (2017), p. 199–206.
- Bolla, K.I., D.A. Eldreth, J.A. Matochik et J.L. Cadet. « Neural substrates of faulty decision-making in abstinent marijuana users », *NeuroImage*, vol. 26 (2005), p. 480–492.

- Castellanos-Ryan, N., J.B. Pingault, S. Parent, F. Vitaro, R.E. Tremblay et J.R. Seguin. « Adolescent cannabis use, change in neurocognitive function, and high-school graduation: A longitudinal study from early adolescence to young adulthood », *Development and Psychopathology*, vol. 29, n° 4 (2017), p. 1253–1266.
- Centre canadien de lutte contre les toxicomanies. *Les effets de la consommation de cannabis sur les jeunes : une trousse pour faciliter les discussions factuelles dans la communauté*, Ottawa (Ont.), chez l'auteur, 2016.
- Cheetham, A., N.B. Allen, S. Whittle, J.G. Simmons, M. Yucel et D.I. Lubman. « Orbitofrontal volumes in early adolescence predict initiation of cannabis use: A 4-year longitudinal and prospective study », *Biological Psychiatry*, vol. 71 (2012), p. 684–692.
- Churchwell, J.C., M. Lopez-Larson et D.A. Yurgelun-Todd. « Altered frontal cortical volume and decision making in adolescent cannabis users », *Frontiers in Psychology*, vol. 1 (2010), p. 225.
- Cousijn, J., A.E. Goudriaan, K.R. Ridderinkhof, W. van den Brink, D.J. Veltman et R.W. Wiers. « Neural responses associated with cue-reactivity in frequent cannabis users », *Addiction Biology*, vol. 18, n° 3 (2013), p. 570–580.
- Cousijn, J., P. Watson, L. Koenders, W.A.M. Vingerhoets, A.E. Goudriaan et R.W. Wiers. « Cannabis dependence, cognitive control and attentional bias for cannabis words », *Addictive Behaviors*, vol. 38, n° 12 (2013), p. 2825–2832.
- Cousijn, J., R.W. Wiers, K.R. Ridderinkhof, W. van den Brink, D.J. Veltman et A.E. Goudriaan. « Effect of baseline cannabis use and working-memory network function on changes in cannabis use in heavy cannabis users: a prospective fMRI study », *Human Brain Mapping*, vol. 35, n° 5 (2014), p. 2470–2482.
- Cousijn, J., R.W. Wiers, K.R. Ridderinkhof, W. van den Brink, D.J. Veltman, L.J. Porrino et A.E. Goudriaan. « Individual differences in decision making and reward processing predict changes in cannabis use: a prospective functional magnetic resonance imaging study », *Addiction Biology*, vol. 18, n° 6 (2013), p. 1013–1023.
- Crane, N.A., R.M. Schuster, P. Fusar-Poli et R. Gonzalez. « Effects of cannabis on neurocognitive functioning: recent advances, neurodevelopmental influences, and sex differences », *Neuropsychology Review*, vol. 23, n° 2 (2013), p. 117–137.
- Cuttler, C., R.J. McLaughlin et P. Graf. « Mechanisms underlying the link between cannabis use and prospective memory », *PLoS One*, vol. 7, n° 5 (2012), p. e36820.
- Cuttler, C., L.K. Mischley et M. Sexton. « Sex differences in cannabis use and effects: A cross-sectional survey of cannabis users », *Cannabis and Cannabinoid Research*, vol. 1, n° 1 (2016), p. 166–175.
- Dahlgren, M.K., K.A. Sagar, M.T. Racine, M.W. Dreman et S.A. Gruber. « Marijuana use predicts cognitive performance on tasks of executive function », *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, vol. 77, n° 2 (2016), p. 298–308.
- De Bellis, M.D., L. Wang, S.R. Bergman, R.H. Yaxley, S.R. Hooper et S.A. Huettel. « Neural mechanisms of risky decision-making and reward response in adolescent onset cannabis use disorder », *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 133, n° 1 (2013), p. 134–145.
- Demirakca, T., A. Sartorius, G. Ende, N. Meyer, H. Welzel, G. Skopp, ... et D. Hermann. « Diminished gray matter in the hippocampus of cannabis users: Possible protective effects of cannabidiol », *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 114, n° 2-3 (2011), p. 242–245.
- Dougherty, D.M., C.W. Mathias, M.A. Dawes, R.M. Furr, N.E. Charles, A. Liguori, ... et A. Acheson. « Impulsivity, attention, memory, and decision-making among adolescent marijuana users », *Psychopharmacology*, vol. 226, n° 2 (2013), p. 307–319.
- Ehrenreich, H., T. Rinn, H.J. Kunert, M.R. Moeller, W. Poser, L. Schilling, ... et M.R. Hoehe. « Specific attentional dysfunction in adults following early start of cannabis use », *Psychopharmacology*, vol. 142, n° 3 (1999), p. 295–301.
- Eldreth, D.A., J.A. Matochik, J.L. Cadet et K.I. Bolla. « Abnormal brain activity in prefrontal brain regions in abstinent marijuana users », *NeuroImage*, vol. 23, n° 3 (2004), p. 914–920.
- EiSohly, M.A., Z. Mehmedic, S. Foster, C. Gon, S. Chandra et J.C. Church. « Changes in cannabis potency over the last two decades (1995–2014): Analysis of current data in the United States », *Biological Psychiatry*, vol. 79, n° 7 (2016), p. 613–619.



- Enzi, B., S. Lissek, M.A. Edel, M. Tegenthoff, V. Nicolas, N. Scherbaum, ... et P. Roser. « Alterations of monetary reward and punishment processing in chronic cannabis users: An fMRI study », *PLoS One*, vol. 10, n° 3 (2015), p. e0119150.
- Filbey, F.M., S. Aslan, V.D. Calhoun, J.S. Spence, E. Damaraju, A. Caprihan et J. Segall. « Long-term effects of marijuana use on the brain », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 111, n° 47 (2014), p. 16913–16918.
- Filbey, F.M., J. Dunlop, A. Ketcherside, J. Baine, T. Rhinehardt, B. Kuhn, ... et T. Alvi. « fMRI study of neural sensitization to hedonic stimuli in long-term, daily cannabis users », *Human Brain Mapping*, vol. 37, n° 10 (2016), p. 3431–3443.
- Filbey, F.M., J. Dunlop et U.S. Myers. « Neural effects of positive and negative incentives during marijuana withdrawal », *PLoS One*, vol. 8, n° 5 (2013), p. e61470.
- Filbey, F.M., T. McQueeney, S. Kadamangudi, C. Bice et A. Ketcherside. « Combined effects of marijuana and nicotine on memory performance and hippocampal volume », *Behavioural Brain Research*, vol. 293 (2015), p. 46–53.
- Fischer, B., C. Russell, P. Sabioni, W. van den Brink, B. Le Foll, W. Hall et coll. « Lower-risk cannabis use guidelines (LRCUG): An evidence-based update », *American Journal of Public Health*, vol. 107, n° 8 (2017).
- Fridberg, D.J., S. Queller, W.Y. Ahn, W. Kim, A.J. Bishara, J.R. Busemeyer, ... et J.C. Stout. « Cognitive mechanisms underlying risky decision-making in chronic cannabis users », *Journal of Mathematical Psychology*, vol. 54, n° 1 (2010), p. 28–38.
- Ganzer, F., S. Bröning, S. Kraft, P.M. Sack et R. Thomasius. « Weighing the evidence: a systematic review on long-term neurocognitive effects of cannabis use in abstinent adolescents and adults », *Neuropsychology Review*, vol. 26, n° 2 (2016), p. 186–222.
- Gilman, J.M., M.T. Curran, V. Calderon, R.M. Schuster et A.E. Evins. « Altered neural processing to social exclusion in young adult marijuana users », *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, vol. 1, n° 2 (2016), p. 152–159.
- Gonzalez, R., R.M. Schuster, R.M. Mermelstein et K.R. Diviak. « The role of decision-making in cannabis-related problems among young adults », *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 154 (2015), p. 214–221.
- Grant, D.A. et E. Berg. « A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem », *Journal of Experimental Psychology*, vol. 38, n° 4 (1948), p. 404–411.
- Grant, J.E., S.R. Chamberlain, L. Schreiber et B.L. Odlaug. « Neuropsychological deficits associated with cannabis use in young adults », *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 121, n° 1–2 (2012), p. 159–162.
- Gruber, S.A., J. Rogowska et D.A. Yurgelun-Todd. « Altered affective response in marijuana smokers: An FMRI study », *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 105, n° 1 (2009), p. 139–153.
- Gruber, S.A., K.A. Sagar, M.K. Dahlgren, M. Racine et S.E. Lukas. « Age of onset of marijuana use and executive function », *Psychology of Addictive Behaviors*, vol. 26, n° 3 (2012), p. 496.
- Gruber, S.A., M.M. Silveri, M.K. Dahlgren et D. Yurgelun-Todd. « Why so impulsive? White matter alterations are associated with impulsivity in chronic marijuana smokers », *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, vol. 19, n° 3 (2011), p. 231–242.
- Gruber, S.A. et D.A. Yurgelun-Todd. « Neuroimaging of marijuana smokers during inhibitory processing: A pilot investigation », *Cognitive Brain Research*, vol. 23, n° 1 (2005), p. 107–118.
- Hanson, K.L., R.E. Thayer et S.F. Tapert. « Adolescent marijuana users have elevated risk-taking on the balloon analog risk task », *Journal of Psychopharmacology*, vol. 28, n° 11 (2014), p. 1080–1087.
- Hanson, K.L., J.L. Winward, A.D. Schweinsburg, K.L. Medina, S.A. Brown et S.F. Tapert. « Longitudinal study of cognition among adolescent marijuana users over three weeks of abstinence », *Addictive Behaviors*, vol. 35, n° 11 (2010), p. 970–976.
- Harvey, M.A., J.D. Sellman, R.J. Porter et C.M. Frampton. « The relationship between non-acute adolescent cannabis use and cognition », *Drug and Alcohol Review*, vol. 26, n° 3 (2007), p. 309–319.

- Herzig, D.A., D.J. Nutt et C. Mohr. « Alcohol and relatively pure cannabis use, but not schizotypy, are associated with cognitive attenuations », *Frontiers in Psychiatry*, vol. 5 (2014), p. 133.
- Hester, R., L. Nestor et H. Garavan. « Impaired error awareness and anterior cingulate cortex hypoactivity in chronic cannabis users », *Neuropsychopharmacology*, vol. 34, n° 11 (2009), p. 2450–2458.
- Hindocha, C., T.P. Freeman, J.A. Ferris, M.T. Lynskey et A.R. Winstock. « No smoke without tobacco: A global overview of cannabis and tobacco routes of administration and their association with intention to quit », *Frontiers in Psychiatry*, vol. 7 (2016), p. 104.
- Hindocha, C., O. Wollenberg, V. Carter Leno, B.O. Alvarez, H.V. Curran et T.P. Freeman. « Emotional processing deficits in chronic cannabis use: a replication and extension », *Journal of Psychopharmacology*, vol. 28, n° 5 (2014), p. 466–471.
- Hofmann, W., B.J. Schmeichel et A.D. Baddeley. « Executive functions and self-regulation », *Trends in Cognitive Sciences*, vol. 16, n° 3 (2012), p. 174–180.
- Hooper, S.R., D. Woolley et M.D. De Bellis. « Intellectual, neurocognitive, and academic achievement in abstinent adolescents with cannabis use disorder », *Psychopharmacology*, vol. 231, n° 8 (2014), p. 1467–1477.
- Irimia, C., I.Y. Polis, D. Stouffer et L.H. Parsons. « Persistent effects of chronic  $\Delta 9$ -THC exposure on motor impulsivity in rats », *Psychopharmacology*, vol. 232, n° 16 (2015), p. 3033–3043.
- Ivanov, I., K.P. Schulz, E.D. London et J.H. Newcorn. « Inhibitory control deficits in childhood and risk for substance use disorders: a review », *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, vol. 34, n° 3 (2008), p. 239–258.
- Jackson, N.J., J.D. Isen, R. Khoddam, D. Irons, C. Tuvblad, W.G. Iacono, ... et L.A. Baker. « Impact of adolescent marijuana use on intelligence: Results from two longitudinal twin studies », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 113, n° 5 (2016), p. E500–E508.
- Jacobson, M.R., J.J. Watts, I. Boileau, J. Tong et R. Mizrahi. « A systematic review of phytocannabinoid exposure on the endocannabinoid system: Implications for psychosis », *European Neuropsychopharmacology* (sous presse).
- Jacobus, J., L.M. Squeglia, M.A. Infante, N. Castro, T. Brumback, A.D. Meruelo et S.F. Tapert. « Neuropsychological performance in adolescent marijuana users with co-occurring alcohol use: a three-year longitudinal study », *Neuropsychology*, vol. 29, n° 6 (2015), p. 829.
- Jacobus, J., L.M. Squeglia, S.F. Sorg, T.T. Nguyen-Louie et S.F. Tapert. « Cortical thickness and neurocognition in adolescent marijuana and alcohol users following 28 days of monitored abstinence », *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, vol. 75, n° 5 (2014), p. 729–743.
- Jager, G., R.I. Block, M. Luijten et N.F. Ramsey. « 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 & Adolescent Psychiatry*, vol. 49, n° 6 (2010), p. 561–572.
- Jager, G., R.I. Block, M. Luijten et N.F. Ramsey. « Tentative evidence for striatal hyperactivity in adolescent cannabis-using boys: a cross-sectional multicenter fMRI study », *Journal of Psychoactive Drugs*, vol. 45, n° 2 (2013), p. 156–167.
- Kalant, H. et A.J. Porath-Waller. *Dissiper la fumée entourant le cannabis : usage de cannabis et de cannabinoïdes à des fins médicales – version actualisée*, Ottawa (Ont.), Centre canadien de lutte contre les toxicomanies, 2016.
- Kanayama, G., J. Rogowska, H.G. Pope, S.A. Gruber et D.A. Yurgelun-Todd. « Spatial working memory in heavy cannabis users: a functional magnetic resonance imaging study », *Psychopharmacology*, vol. 176, n° 3–4 (2004), p. 239–247.
- Karoly, H.C., A.D. Bryan, B.J. Weiland, A. Mayer, A. Dodd et S.W.F. Ewing. « Does incentive-elicited nucleus accumbens activation differ by substance of abuse? An examination with adolescents », *Developmental Cognitive Neuroscience*, vol. 16 (2015), p. 5–15.
- Kober, H., E.E. DeVito, C.M. DeLeone, K.M. Carroll et M.N. Potenza. « Cannabis abstinence during treatment and one-year follow-up: Relationship to neural activity in men », *Neuropsychopharmacology*, vol. 39, n° 10 (2014), p. 2288–2298.
- Kolb, B., Y. Li, T. Robinson et L.A. Parker. « THC alters morphology of neurons in medial prefrontal cortex, orbital prefrontal cortex, and nucleus accumbens and alters the ability of later experience to promote structural plasticity », *Synapse*, vol. 72, n° 3 (2018), p. e22020.

- Koob, G.F. et N.D. Volkow. « Neurobiology of addiction: A neurocircuitry analysis », *The Lancet Psychiatry*, vol. 3, n° 8 (2016), p. 760–773.
- Koster, E.H., E. De Lissnyder, N. Derakshan et R. De Raedt. « Understanding depressive rumination from a cognitive science perspective: The impaired disengagement hypothesis », *Clinical Psychology Review*, vol. 31, n° 1 (2011), p. 138–145.
- Lac, A. et J.W. Luk. « Testing the amotivational syndrome: Marijuana use longitudinally predicts lower self-efficacy even after controlling for demographics, personality, and alcohol and cigarette use », *Prevention Science*, vol. 19, n° 2 (2018), p. 117–126.
- Lane, S.D., D.R. Cherek, C.J. Pietras et J.L. Steinberg. « Performance of heavy marijuana-smoking adolescents on a laboratory measure of motivation », *Addictive Behaviors*, vol. 30, n° 4 (2005), p. 815–828.
- Lawn, W., T.P. Freeman, R.A. Pope, A. Joye, L. Harvey, C. Hindocha, ... et R.K. Das. « Acute and chronic effects of cannabinoids on effort-related decision-making and reward learning: An evaluation of the cannabis 'amotivational' hypotheses », *Psychopharmacology*, vol. 233, n° 19–20 (2016), p. 3537–3552.
- Lisdahl, K.M. et J.S. Price. « Increased marijuana use and gender predict poorer cognitive functioning in adolescents and emerging adults », *Journal of the International Neuropsychological Society*, vol. 18, n° 4 (2012), p. 678–688.
- Looby, A. et M. Earleywine. « Negative consequences associated with dependence in daily cannabis users », *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy*, vol. 2, n° 1 (2007), p. 3–9.
- Lorenzetti, V., N. Solowij, A. Fornito, D. Lubman et M. Yücel. « The association between regular cannabis exposure and alterations of human brain morphology: An updated review of the literature », *Current Pharmaceutical Design*, vol. 20, n° 13 (2014), p. 2138–2167.
- Lorenzetti, V., N. Solowij et M. Yücel. « The role of cannabinoids in neuroanatomic alterations in cannabis users », *Biological Psychiatry*, vol. 79, n° 7 (2016), p. e17–e31.
- MacKillop, J., M.T. Amlung, L.R. Few, L.A. Ray, L.H. Sweet et M.R. Munafò. « Delayed reward discounting and addictive behavior: a meta-analysis », *Psychopharmacology*, vol. 216, n° 3 (2011), p. 305–321.
- Martz, M.E., E.M. Trucco, L.M. Cope, J.E. Hardee, J.M. Jester, R.A. Zucker et M.M. Heitzeg. « Association of marijuana use with blunted nucleus accumbens response to reward anticipation », *JAMA Psychiatry*, vol. 73, n° 8 (2016), p. 838–844.
- McInnis, O.A. et D. Plecas. *Dissiper la fumée entourant le cannabis : les troubles respiratoires causés par l'inhalation de cannabis – version actualisée*, Ottawa (Ont.), Centre canadien de lutte contre les toxicomanies, 2016.
- McInnis, O.A. et A.J. Porath-Waller. *Dissiper la fumée entourant le cannabis : consommation chronique, fonctionnement cognitif et santé mentale – version actualisée*, Ottawa (Ont.), Centre canadien de lutte contre les toxicomanies, 2016.
- McKiernan, A. et K. Fleming. *Les perceptions des jeunes Canadiens sur le cannabis*, Ottawa (Ont.), Centre canadien de lutte contre les toxicomanies, 2017.
- McKetin, R., P. Parasu, N. Cherbuin, R. Eramudugolla et K.J. Anstey. « A longitudinal examination of the relationship between cannabis use and cognitive function in mid-life adults », *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 169 (2016), p. 134–140.
- McQueeney, T., C.B. Padula, J. Price, K.L. Medina, P. Logan et S.F. Tapert. « Gender effects on amygdala morphometry in adolescent marijuana users », *Behavioural Brain Research*, vol. 224, n° 1 (2011), p. 128–134.
- Medina, K.L., T. McQueeney, B.J. Nagel, K.L. Hanson, T.T. Yang et S.F. Tapert. « Prefrontal cortex morphometry in abstinent adolescent marijuana users: subtle gender effects », *Addiction Biology*, vol. 14, n° 4 (2009), p. 457–468.
- Medina, K.L., K. Hanson, A.D. Schweinsburg, M. Cohen-Zion, B.J. Nagel et S.F. Tapert. « Neuropsychological functioning in adolescent marijuana users: Subtle deficits detectable after a month of abstinence », *Journal of the International Neuropsychological Society*, vol. 13 (2007), p. 807–820.
- Meier, M.H., A. Caspi, A. Ambler, H. Harrington, R. Houts, R.S. Keefe, ... et T.E. Moffitt. « Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 109, n° 40 (2012), p. E2657–E2664.

- Meier, M.H., A. Caspi, A. Danese, H.L. Fisher, R. Houts, L. Arseneault et T.E. Moffitt. « Associations between adolescent cannabis use and neuropsychological decline: A longitudinal co-twin control study », *Addiction*, vol. 113, n° 2 (2018), p. 257–265.
- Messinis, L., A. Kyprianidou, S. Malefaki et P. Papathanasopoulos. « Neuropsychological deficits in long-term frequent cannabis users », *Neurology*, vol. 66, n° 5 (2006), p. 737–739.
- Moffitt, T.E., M.H. Meier, A. Caspi et R. Poulton. « Reply to Rogeberg and Daly: No evidence that socioeconomic status or personality differences confound the association between cannabis use and IQ decline », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 110, n° 11 (2013), p. E980–E982.
- Mokrysz, C., R. Landy, S.H. Gage, M.R. Munafò, J.P. Roiser et H.V. Curran. « Are IQ and educational outcomes in teenagers related to their cannabis use? A prospective cohort study », *Journal of Psychopharmacology*, vol. 30, n° 2 (2016), p. 159–168.
- Mokrysz, C. et T.P. Freeman. « Commentary on Meier et al. (2018): Smoke and mirrors—are adolescent cannabis users vulnerable to cognitive impairment? », *Addiction*, vol. 113, n° 2 (2018), p. 266–267.
- Moreno, M., A.F. Estevez, F. Zaldivar, J.M.G. Montes, V.E. Gutiérrez-Ferre, L. Esteban, ... et P. Flores. « Impulsivity differences in recreational cannabis users and binge drinkers in a university population », *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 124, n° 3 (2012), p. 355–362.
- Morin, J.F.G., M.H. Afzali, J. Bourque, S.H. Stewart, J.R. Séguin, M. O’Leary-Barrett et P.J. Conrod. « A population-based analysis of the relationship between substance use and adolescent cognitive development », *American Journal of Psychiatry*, vol. 176, n° 2 (2018), p. 98–106.
- Nestor, L., R. Hester et H. Garavan. « Increased ventral striatal BOLD activity during non-drug reward anticipation in cannabis users », *Neuroimage*, vol. 49, n° 1 (2010), p. 1133–1143.
- Organisation mondiale de la Santé. *The health and social effects of nonmedical cannabis use*, Genève (Suisse), chez l’auteur, 2016.
- Pacheco-Colón, I., S. Coxe, E.D. Musser, J.C. Duperrouzel, J.M. Ross et R. Gonzalez. « Is cannabis use associated with various indices of motivation among adolescents? », *Substance Use & Misuse*, vol. 53, n° 7 (2018), p. 1158–1169.
- Pacheco-Colón, I., J.M. Limia et R. Gonzalez. « Nonacute effects of cannabis use on motivation and reward sensitivity in humans: A systematic review », *Psychology of Addictive Behaviors*, vol. 32, n° 5 (2018), p. 497.
- Padula, C.B., A.D. Schweinsburg et S.F. Tapert. « Spatial working memory performance and fMRI activation interaction in abstinent adolescent marijuana users », *Psychology of Addictive Behaviors*, vol. 21, n° 4 (2007), p. 478.
- Platt, B., S. Kamboj, C.J. Morgan et H.V. Curran. « Processing dynamic facial affect in frequent cannabis users: Evidence of deficits in the speed of identifying emotional expressions », *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 112, n° 1 (2010), p. 27–32.
- Pope Jr., H.G., A.J. Gruber, J.I. Hudson, C. Cohane, M.A. Huestis et D. Yurgelun-Todd. « Early-onset cannabis use and cognitive deficits: What is the nature of the association? », *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 69 (2003), p. 303–310.
- Porath, A.J., P. Kent et S. Konefal. *Dissiper la fumée entourant le cannabis : effets du cannabis pendant la grossesse – version actualisée*, Ottawa (Ont.), Centre canadien sur les dépendances et l’usage de substances, 2018.
- Price, J.S., T. McQueeney, S. Shollenbarger, E.L. Browning, J. Wieser et K.M. Lisdahl. « Effects of marijuana use on prefrontal and parietal volumes and cognition in emerging adults », *Psychopharmacology*, vol. 232, n° 16 (2015), p. 2939–2950.
- Rogeberg, O. « Correlations between cannabis use and IQ change in the Dunedin cohort are consistent with confounding from socioeconomic status », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 110, n° 11 (2013), p. 4251–4254.
- Schacht, J.P., K.E. Hutchison et F.M. Filbey. « Associations between cannabinoid receptor-1 (CNR1) variation and hippocampus and amygdala volumes in heavy cannabis users », *Neuropsychopharmacology*, vol. 37, n° 11 (2012), p. 2368–2376.
- Schuster, R.M., N.A. Crane, R. Mermelstein et R. Gonzalez. « Tobacco may mask poorer episodic memory among young adult cannabis users », *Neuropsychology*, vol. 29, n° 5 (2015), p. 759–766.
- Schweinsburg, A.D., B.J. Nagel, B.C. Schweinsburg, A. Park, R.J. Theilmann et S.F. Tapert. « Abstinent adolescent marijuana users show altered fMRI response during spatial working memory », *Psychiatry Research*, vol. 163, n° 1 (2008), p. 40–51.



- Schweinsburg, A.D., B.C. Schweinsburg, E.H. Cheung, G.G. Brown, S.A. Brown et S.F. Tapert. « fMRI response to spatial working memory in adolescents with comorbid marijuana and alcohol use disorders », *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 79, n° 2 (2005), p. 201-210.
- Schweinsburg, A.D., B.C. Schweinsburg, L.K. Medina, T. McQueeney, S.A. Brown et S.F. Tapert. « The influence of recency of use on fMRI response during spatial working memory in adolescent marijuana users », *Journal of Psychoactive Drugs*, vol. 42, n° 3 (2010), p. 401-412.
- Schoeler, T. et S. Bhattacharyya. « The effect of cannabis use on memory function: An update », *Substance Abuse and Rehabilitation*, vol. 4 (2013), p. 11–27.
- Scott, J.C., S.T. Slomiak, J.D. Jones, A.F. Rosen, T.M. Moore et R.C. Gur. « Association of cannabis with cognitive functioning in adolescents and young adults: A systematic review and meta-analysis », *JAMA Psychiatry*, vol. 75, n° 6 (2018), p. 585–595.
- Scott, J.C., D.H. Wolf, M.E. Calkins, E.C. Bach, J. Weidner, K. Ruparel, ... et R.C. Gur. « Cognitive functioning of adolescent and young adult cannabis users in the Philadelphia Neurodevelopmental Cohort », *Psychology of Addictive Behaviors*, vol. 31, n° 4 (2017), p. 423–434.
- Smith, A.M., C.A. Longo, P.A. Fried, M.J. Hogan et I. Cameron. « Effects of marijuana on visuospatial working memory: An fMRI study in young adults », *Psychopharmacology*, vol. 210, n° 3 (2010), p. 429–438.
- Smith, M.J., D.J. Cobia, L. Wang, K.I. Alpert, W.J. Cronenwett, M.B. Goldman, ... et J.G. Csernansky. « Cannabis-related working memory deficits and associated subcortical morphological differences in healthy individuals and schizophrenia subjects », *Schizophrenia Bulletin*, vol. 40, n° 2 (2014), p. 287–299.
- Solowij, N., K.A. Jones, M.E. Rozman, S.M. Davis, J. Ciarrochi, P.C. Heaven, ... et M. Yücel. « Verbal learning and memory in adolescent cannabis users, alcohol users and non-users », *Psychopharmacology*, vol. 216, n° 1 (2011), p. 131–144.
- Solowij, N. et R. Battisti. « The chronic effects of cannabis on memory in humans: A review », *Current Drug Abuse Reviews*, vol. 1, n° 1 (2008), p. 81–98.
- Solowij, N., R.S. Stephens, R.A. Roffman, T. Babor, R. Kadden, M. Miller, ... et J. Vendetti. « Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment », *JAMA*, vol. 287, n° 9 (2002), p. 1123–1131.
- Squeglia, L.M., J. Jacobus, T.T. Nguyen-Louie et S.F. Tapert. « Inhibition during early adolescence predicts alcohol and marijuana use by late adolescence », *Neuropsychology*, vol. 28, n° 5 (2014), p. 782–790.
- Statistique Canada. *Enquête nationale sur le cannabis, 2<sup>e</sup> trimestre de 2018*, Ottawa (Ont.), chez l'auteur, 2018.
- Struik, D., F. Sanna et L. Fattore. « The modulating role of sex and anabolic-androgenic steroid hormones in cannabinoid sensitivity », *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, vol. 12 (2018), p. 249.
- Subbaraman, M.S. et W.C. Kerr. « Simultaneous versus concurrent use of alcohol and cannabis in the National Alcohol Survey », *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, vol. 39, n° 5 (2015), p. 872–879.
- Tamm, L., J.N. Epstein, K.M. Lisdahl, B. Molina, S. Tapert, S.P. Hinshaw, ... et M.N. Group. « Impact of ADHD and cannabis use on executive functioning in young adults », *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 133, n° 2 (2013), p. 607–614.
- Tzilos, G.K., C.B. Cintron, J.B. Wood, N.S. Simpson, A.D. Young, H.G. Pope Jr et D.A. Yurgelun-Todd. « Lack of hippocampal volume change in longterm heavy cannabis users », *American Journal on Addictions*, vol. 14, n° 1 (2005), p. 64–72.
- Vaidya, J.G., R.I. Block, D.S. O'Leary, L.B. Ponto, M.M. Ghoneim et A. Bechara. « Effects of chronic marijuana use on brain activity during monetary decision-making », *Neuropsychopharmacology*, vol. 37, n° 3 (2012), p. 618–629.
- van Hell, H.H., M. Vink, L. Ossewaarde, G. Jager, R.S. Kahn et N.F. Ramsey. « Chronic effects of cannabis use on the human reward system: an fMRI study », *European Neuropsychopharmacology*, vol. 20, n° 3 (2010), p. 153–163.
- Verdejo-Garcia, A., A. Benbrook, F. Funderburk, P. David, J.L. Cadet et K.I. Bolla. « The differential relationship between cocaine use and marijuana use on decision-making performance over repeat testing with the Iowa Gambling Task », *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 90, n° 1 (2007), p. 2–11.

- Volkow, N.D., R.D. Baler, W.M. Compton et S.R. Weiss. « Adverse health effects of marijuana use », *New England Journal of Medicine*, vol. 370, n° 23 (2014), p. 2219–2227.
- Volkow, N.D., G.J. Wang, F. Telang, J.S. Fowler, D. Alexoff, J. Logan, ... et D. Tomasi. « Decreased dopamine brain reactivity in marijuana abusers is associated with negative emotionality and addiction severity », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 111, n° 30 (2014), p. E3149–E3156.
- Wesley, M.J., C.A. Hanlon et L.J. Porrino. « Poor decision-making by chronic marijuana users is associated with decreased functional responsiveness to negative consequences », *Psychiatry Research*, vol. 191, n° 1 (2011), p. 51–59.
- Wesley, M.J., J.A. Lile, C.A. Hanlon et L.J. Porrino. « Abnormal medial prefrontal cortex activity in heavy cannabis users during conscious emotional evaluation », *Psychopharmacology*, vol. 233, n° 6 (2016), p. 1035-1044.
- Whitlow, C.T., A. Liguori, L.B. Livengood, S.L. Hart, B.J. Mussat-Whitlow, C.M. Lamborn, ... et L.J. Porrino. « Long-term heavy marijuana users make costly decisions on a gambling task », *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 76, n° 1 (2004), p. 107–111.
- Winward, J.L., K.L. Hanson, S.F. Tapert et S.A. Brown. « Heavy alcohol use, marijuana use, and concomitant use by adolescents are associated with unique and shared cognitive decrements », *Journal of the International Neuropsychological Society*, vol. 20, n° 8 (2014), p. 784–795.
- Yanes, J.A., M.C. Riedel, K.L. Ray, A.E. Kirkland, R.T. Bird, E.R. Boeving, ... et M.T. Sutherland. « Neuroimaging meta-analysis of cannabis use studies reveals convergent functional alterations in brain regions supporting cognitive control and reward processing », *Journal of Psychopharmacology*, vol. 32, n° 3 (2018), p. 283–295.
- Zou, S. et U. Kumar. « Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: Signaling and function in the central nervous system », *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 19, n° 3 (2018), p. 833.

### Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier les réviseurs externes pour leurs commentaires sur une version antérieure du rapport. Ce document a été produit grâce à une contribution financière du Programme sur l'usage et les dépendances aux substances de Santé Canada.

Les opinions exprimées ne représentent pas nécessairement celles de Santé Canada.