

## 9

## Effets de la consommation de cannabis sur les fonctions cognitives et psychomotrices

La consommation de cannabis entraîne des effets neuropsychiques qui sont dus au principe actif le  $\Delta^9$ -THC. Ces effets apparaissent environ 15 à 20 minutes après l'inhalation chez les individus naïfs et un peu plus tard chez les consommateurs réguliers. Après ingestion orale de cannabis, ils ne sont observés qu'au bout de 4 à 6 heures. Les effets sont évolutifs pendant la période d'imprégnation : certains apparaissent ou sont majorés avec l'augmentation de la concentration en  $\Delta^9$ -THC. Toutefois, avec la même dose, l'effet obtenu est très variable selon les individus : la manière de fumer intervient dans la proportion de  $\Delta^9$ -THC absorbée (de 10 % à 30 % selon les fumeurs) ; des facteurs individuels peuvent perturber le métabolisme hépatique (alcoolisme, prise de médicaments...). En général, les effets neuropsychiques disparaissent 4 heures après la consommation d'une dose inférieure à 20 mg de  $\Delta^9$ -THC par inhalation.

Parallèlement à ces effets, des troubles de l'attention, de la mémoire immédiate apparaissent. Ils peuvent être accompagnés de troubles de la perception sensorielle (vision, ouïe), ainsi que de perturbations de la coordination psychomotrice. Ces troubles surviennent 15 minutes après le début d'une consommation ponctuelle et peuvent se prolonger plusieurs heures.

### Effets immédiats ou à court terme liés à la prise de cannabis

La consommation de cannabis altère les performances cognitives et psychomotrices avec toutefois de substantielles variations interindividuelles.

### Études expérimentales des troubles cognitifs sous influence

Les effets aigus du cannabis sur le fonctionnement cognitif et intellectuel ont été recherchés en laboratoire chez des volontaires soumis à une batterie de tests standards destinés à mesurer les facultés de mémoire, d'intelligence,

d'attention, de traitement de l'information, de résolution de problèmes, d'apprentissage ou d'abstraction. Les études ont montré essentiellement des effets amnésiants à court terme (mémoire de travail) : la prise de cannabis altère la capacité des sujets à se rappeler des mots, des images, des histoires ou des sons présentés sous l'emprise du produit, aussitôt ou plusieurs minutes après cette présentation (Ferraro, 1980 ; Hollister, 1986 ; Hall et coll., 1994). Les troubles de la mémoire évalués par les épreuves de libre rappel sont caractérisés par l'intrusion de nouveaux items et des persévérations (Borg et coll., 1975 ; Miller et coll., 1976, 1978 ; Block et coll., 1992, 1998 ; Ameri, 1999). La performance des volontaires lors des tests autres que ceux destinés à évaluer la mémoire est peu ou pas modifiée selon les études (Dornbush et Kokkevi, 1976 ; Clark et Nakashima, 1968 ; Block et coll., 1992, 1998). Les perturbations mises en évidence sous l'emprise de cannabis sont sensiblement les mêmes chez les consommateurs chroniques et chez les consommateurs occasionnels (Dornbush et Kokkevi, 1976).

### **Études expérimentales des effets sur les performances psychomotrices dans l'accomplissement des tâches complexes**

L'administration de cannabis chez des volontaires naïfs ou consommateurs réguliers met en évidence des perturbations des performances psychomotrices. Une revue (Chait et Pierri, 1992) fait le point sur l'ensemble des études réalisées, souligne les inconsistances de certaines d'entre elles, les difficultés méthodologiques inhérentes à ce type de recherche et rappelle que les caractéristiques individuelles peuvent être à l'origine des différences observées. D'après l'ensemble des études, la prise de cannabis entraîne une altération des performances psychomotrices lors de l'accomplissement de tâches complexes liée aux troubles de l'attention, de la coordination perceptivomotrice et à l'allongement du temps de réaction (Hall et Solowij, 1998 ; Ameri, 1999 ; Solowij, 1999). Les mouvements oculaires sont des indicateurs très sensibles du fonctionnement cérébral et peuvent être considérés comme marqueurs de l'intoxication. Fant et coll. (1998) décrivent une diminution de vitesse de la poursuite visuelle dans le champ central et périphérique après 15 minutes d'inhalation de cannabis se maintenant pendant plus de 5 heures. Cependant, ils n'observent pas d'effet résiduel le lendemain.

Les perturbations psychomotrices associées à la prise de cannabis limitent donc les activités que les individus sont susceptibles de faire de manière efficace ou en toute sécurité comme la conduite automobile ou le pilotage d'avion.

### **Relations doses-effets**

Les effets cognitifs et psychomoteurs sont corrélés à la quantité de cannabis inhalée (Borg et coll., 1975) ou ingérée (Chesher et coll., 1990) et à la concentration plasmatique lorsqu'elle est recherchée (Azorlosa et coll.,

1992). Une quantité correspondant à 25 bouffées altère les compétences psychomotrices et les performances cognitives, cela de façon plus nette que la consommation de 10 bouffées ou de 4 bouffées (Azorlosa et coll., 1992). Les taux plasmatiques maximaux passent alors de 57 ng/ml (pour 4 bouffées d'une cigarette contenant 1,75 % de  $\Delta^9$ -THC) à 268 ng/ml (pour 25 bouffées d'une cigarette contenant 3,55 % de  $\Delta^9$ -THC). Heishman et coll. (1997) établissent une équivalence approximative entre 16 bouffées à 3,55 % de  $\Delta^9$ -THC et environ 70 g d'alcool. A ces doses, l'altération porte sur la mémoire, les performances cognitives et psychomotrices et sur l'humeur.

Selon certaines études, la durée des altérations cognitives peut se poursuivre pendant 24 heures (Chait, 1990 ; Heishman et coll., 1990, 1997). Les effets résiduels du lendemain sont d'autant mieux observés, avec une batterie de tests simples, que la dose est supérieure à une ou deux cigarettes. Cependant, pour la réalisation de tâches complexes, en simulateur de vol par exemple, une étude (Yesavage et coll., 1985) mettait en évidence une altération des performances psychomotrices des pilotes 24 heures après la prise d'une cigarette contenant 19 mg de  $\Delta^9$ -THC : déviation de l'altitude, difficultés à maîtriser le plan de vol et à apprécier la durée des manœuvres ainsi qu'à les effectuer correctement.

### Apport de l'imagerie fonctionnelle

Plusieurs études ont recherché les effets du cannabis sur les potentiels évoqués et sur l'électroencéphalogramme (pour revue Struve et coll., 1990). Chez les volontaires soumis à des tests d'attention auditive avant et après la prise de cannabis, la tomographie à émission de positrons permet de mettre en évidence des modifications de flux sanguin au niveau du lobe temporal (O'Leary et coll., 1997, 2000). La consommation de cannabis modifie également le flux sanguin dans d'autres régions du cerveau telles que le lobe frontal et le cervelet latéral (Mathew et coll., 1992). Le métabolisme du glucose cérébral a également été évalué par tomographie à émission de positrons avant et après la prise de cannabis chez des sujets naïfs et chez des consommateurs abusifs de cannabis. Le  $\Delta^9$ -THC induit une augmentation du métabolisme cérébelleux chez tous les sujets (le niveau de base du métabolisme est inférieur chez les sujets abuseurs) et une augmentation du métabolisme dans le cortex orbitofrontal et préfrontal, et les ganglions de la base uniquement chez les sujets abuseurs (Volkow et coll., 1996).

### Effets observés chez les consommateurs hors laboratoire

Les données issues des tests effectués en laboratoire pourraient ne pas être rigoureusement identiques aux effets du cannabis dans un environnement naturel. Néanmoins, les effets observés chez les consommateurs sont proches

de ceux analysés en laboratoire. Pour des doses induisant somnolence, euphorie modérée et sensation de bien-être, s'associent une altération de la perception temporelle, des troubles de la mémoire à court terme et une incapacité à accomplir des tâches multiples simultanées. Lorsque la consommation est plus importante, des troubles du langage et de la coordination motrice peuvent apparaître, ainsi qu'une dysphorie. Le temps de réaction est également augmenté. Ces perturbations sont donc susceptibles de retentir sur le travail scolaire chez les adolescents.

### **Effets cognitifs liés à la consommation chronique de cannabis**

La recherche d'effets cognitifs à long terme chez les consommateurs chroniques s'effectue à partir de tests en laboratoire après une courte période d'abstinence. L'interprétation des résultats est délicate en raison de difficultés méthodologiques d'appariement des sujets.

#### **Études à la Jamaïque, en Grèce, au Costa Rica et en Inde**

Des études américaines et canadiennes, réalisées dans les années soixante-dix à la Jamaïque, en Grèce, au Costa Rica, pays où l'usage de cannabis est traditionnel et où il était possible de constituer des groupes homogènes de consommateurs, ne montraient pas de différences entre les usagers chroniques et les non-usagers en ce qui concerne la détérioration des fonctions cognitives (Bowman et Pihl, 1973 ; Satz et coll., 1976).

Des études de suivi plus récentes dans les années quatre-vingt et quatre-vingt-dix (Page et coll., 1988 ; Fletcher et coll., 1996) menées avec de nouveaux tests au Costa Rica montraient néanmoins des différences entre usagers de cannabis et non-usagers. En particulier, les usagers de longue date se rappelaient moins de mots d'une liste présentée auparavant et le temps de réponse était plus long. En Inde, une évaluation des fonctions cognitives effectuée dix ans après les premiers tests sur une cohorte d'usagers et de témoins mettait également en évidence des différences dans les scores entre usagers et non-usagers (Mendhiratta et coll., 1988).

#### **Études aux États-Unis**

Des études anciennes rapportaient des déficiences mnésiques chez de forts consommateurs de cannabis (Entin et Goldzung, 1973 ; Gianutsos et Litwak, 1976). D'autres études ne confirmaient pas ces résultats (Weckowick et Jansen, 1973 ; Schaeffer et coll., 1981) ou mettaient en évidence des perturbations de faible ampleur (Carlin et Trupin, 1977).

204 Quelques travaux plus récents ont rapporté des déficits subtils des fonctions cognitives chez les grands consommateurs adultes ou adolescents, détectés

après une brève (24 heures) période d'abstinence (Schwartz et coll., 1989 ; Block et Ghoneim, 1993 ; Pope et coll., 1995 ; Pope et Yurgelun-Todd, 1996). Les perturbations cognitives, lorsqu'elles sont observées chez les usagers intensifs qui ne sont pas sous l'influence du produit, concernent essentiellement la mémoire à court terme (tests de mémoire, tri de cartes...), les compétences verbales et mathématiques établies d'après des tests standardisés.

L'étude de Schwartz et coll. (1989) menée chez des adolescents met en évidence une persistance des perturbations objectivées par deux tests (*Wechsler Memory Prose Passage* ; *Benton Visual Retention Test*) après 6 semaines d'abstinence. On peut noter que c'est également le temps que met le flux sanguin cérébral régional pour se normaliser, la consommation importante de cannabis étant responsable d'une diminution de ce flux (Tunving et coll., 1986).

### **Apport des techniques spécialisées d'encéphalographie**

Quelques études utilisant des techniques spécialisées d'encéphalographie ont révélé des anomalies d'amplitude de certaines ondes en réponse à des stimuli visuels ou auditifs chez des usagers chroniques de cannabis. L'étude des potentiels « cognitifs » (ou *Event Related Potentials*) peut, en effet, apporter des informations sur certains aspects du fonctionnement cognitif. Une équipe a mis en évidence, chez les consommateurs chroniques de cannabis, une diminution de l'amplitude de l'onde P300 (Solowij et coll., 1991, 1995a), suggérant un dysfonctionnement dans la capacité à traiter efficacement l'information. Cet effet n'est pas relié au temps écoulé depuis le dernier usage ni au taux de métabolite urinaire suggérant que les perturbations peuvent durer au-delà d'une courte période d'abstinence. On sait que l'amplitude de l'onde P300 est trouvée constamment abaissée chez les schizophrènes (Pfefferbaum et coll., 1989 ; Michie et coll., 1990) et les alcooliques (Porjesz et Begleiter, 1989).

D'autres auteurs ne retrouvent pas les altérations de l'onde P300 chez les consommateurs de cannabis (ne présentant pas de troubles psychiatriques) après ajustement sur l'âge avec les témoins (Patrick et coll., 1995). En revanche, ces auteurs montrent que l'amplitude de l'onde P50 est différente chez les usagers de cannabis et chez les témoins (Patrick et coll., 1999 ; Patrick et Struve, 2000). Le degré de ce dysfonctionnement, parmi les usagers, est significativement corrélé avec la fréquence de l'usage hebdomadaire.

### **Séquelles liées à la consommation chronique ?**

Si la consommation chronique altère bien le fonctionnement cognitif, la question de la persistance des altérations après la cessation de la consommation reste posée.

Au début des années soixante-dix, certaines études suggéraient que le cannabis pourrait être à l'origine d'une neurotoxicité lésionnelle (Campbell et coll., 1971 ; Natrass, 1971 ; Tennant et Groesbeck, 1972 ; Kolansky et Moore, 1972). Des études plus récentes utilisant des techniques avancées de neuro-imagerie n'ont confirmé ces résultats ni chez l'homme (Kuehnle et coll., 1977) ni chez le babouin (Ames et coll., 1979).

Plusieurs études montrent que les ex-consommateurs récupèrent globalement des fonctions cognitives normales, mais que selon la durée d'usage des perturbations subtiles sur la capacité à traiter les informations complexes pourraient persister (Solowij et coll., 1995). Ces effets résiduels demandent à être confirmés sur des populations plus importantes.

Une étude récente met en évidence une corrélation entre certaines perturbations persistantes et l'âge de début de la consommation : les usagers ayant commencé à consommer avant l'âge de 16 ans présentaient un temps de réaction plus long dans un test de balayage visuel que les usagers ayant consommé après l'âge de 16 ans. Ces derniers ne présentaient pas de différence avec des sujets témoins (Ehrenreich et coll., 1999). D'après les auteurs, ces données suggèrent qu'un début de consommation à la préadolescence peut conduire à des effets persistants sur des fonctions spécifiques d'attention à l'âge adulte. L'hypothèse d'une interférence avec les systèmes cannabinoïdes endogènes durant la phase de développement péripubertaire est évoquée. Signifions enfin qu'il a été montré des effets résiduels sur la mémoire visuospatiale plus marqués et plus prolongés chez la femme (Pope et coll., 1997) qui pourraient éventuellement être liés au sevrage.

L'altération des compétences cognitives pourrait correspondre à un dysfonctionnement préfrontal temporaire (Lundqvist, 1995a). Ces altérations sont bien moins évidentes que celles liées à une consommation chronique élevée d'alcool (Solowij, 1998).

## **Études sur la motivation**

Différentes études, expérimentales ou menées chez des élèves, des étudiants ou des travailleurs, ont cherché à évaluer l'impact de la consommation de cannabis sur la motivation, la performance et la réussite scolaire ou professionnelle.

### **Études menées auprès d'élèves**

Plusieurs études menées auprès d'élèves du secondaire mettent en relation un usage intensif de cannabis et de mauvais résultats scolaires (Jessor et coll., 1980 ; Kandel et coll., 1984 ; Brook et coll. 1985 ; Block et coll., 1988). Cependant, certains auteurs soulignent que les élèves consommateurs intensifs de cannabis sont souvent en situation d'échec avant même le début de la

consommation (Shedler et Block, 1990) et présentent divers troubles d'ordre émotionnel, psychologique ou comportemental (Donovan et Jessor, 1985 ; Kleinman et coll., 1988 ; Dembo et coll., 1990 ; Scheier et Newcombe, 1991 ; Musty et Kabak, 1995).

### Études menées en milieu professionnel

Les études anciennes menées dans les pays à forte consommation de cannabis comme au Costa Rica, en Jamaïque ou en Grèce (Carter et Doughty, 1976 ; Comitas, 1976 ; Boulougouris et coll., 1976) n'ont pas apporté de données convaincantes quant à une moindre activité professionnelle chez les gros consommateurs. Au Costa Rica, le nombre de chômeurs était cependant supérieur parmi les usagers (Carter et Doughty, 1976). De même, aux États-Unis, une étude signale des périodes plus longues et plus fréquentes de chômage chez les consommateurs (Kandel et Davies, 1990).

### Études menées en laboratoire

Les études menées en milieu résidentiel chez des volontaires pendant plusieurs jours avaient pour objet d'étudier les effets du cannabis sur le comportement des personnes au cours de différentes phases de travail, d'activités sociales et récréationnelles imposées. Ces études, peu nombreuses et difficiles à interpréter, indiquent que les performances comportementales, y compris dans les activités sociales et récréationnelles pourraient être altérées par une consommation de cannabis (Foltin et coll., 1986, 1988, 1990).

### Observations cliniques

Plusieurs auteurs (Mc Glothin et West, 1968 ; Smith, 1968 ; Miles, 1975 ; Voth, 1982) ont décrit un syndrome « amotivationnel » selon la dénomination française (Deniker et coll., 1979) qui se traduit par un déficit de l'activité professionnelle ou scolaire, mais également par une pauvreté idéatoire et une indifférence affective chez les gros consommateurs. Les relations entre une décroissance des performances instrumentales mises en évidence dans les études expérimentales et le syndrome amotivationnel observé en clinique restent peu claires (Chait et Pierri, 1992). Pour savoir si ces troubles des comportements sont postérieurs ou antérieurs à la consommation de cannabis, il faudrait de grandes études prospectives.

**En conclusion**, les altérations de la mémoire, de l'attention et de la concentration dues à la prise de cannabis peuvent retentir sur l'accomplissement de tâches psychomotrices et doivent être prises en compte, en particulier, par les sujets dont le travail impose un risque à la sécurité des autres, par exemple, les pilotes d'avion, les contrôleurs aériens, les conducteurs de poids lourds, mais

évidemment aussi les conducteurs de voitures. Les effets sur la mémoire à court terme doivent être connus des adolescents et notamment de ceux qui ont un usage répété. Cet effet peut perturber l'apprentissage des connaissances et les possibilités d'accomplissement scolaire des adolescents.

## BIBLIOGRAPHIE

- ADAMEC C, PIHL RO, LEITER L. An analysis of the subjective marijuana experience. *Int J Addict* 1976, **11** : 295-307
- ADAMS IB, MARTIN BR. Cannabis : pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction* 1996, **91** : 1585-1614
- AMERI A. The effects of cannabinoids on the brain. *Prog Neurobiol* 1999, **58** : 315-348
- AMES FR, BROWNELL B, ZVURMOND TJ. Effects of the oral administration of cannabis Sativa (dagga) on charma baboons (*Papio ursinus*). *S Afr Med J* 1979, **55** : 1127-1132
- AZORLOSA JL, HEISHMAN SJ, STITZER ML, MAHAFFEY JM. Marijuana smoking : effect of varying delta 9-tetrahydrocannabinol content and number of puffs. *J Pharmacol Exp Ther* 1992, **261** : 114-122
- BLOCK J, BLOCK JH, KEYES S. Longitudinally foretelling drug usage in adolescence : early childhood personality and environmental precursors. *Child Development* 1988, **59** : 336-355
- BLOCK RI, FARNHAM S, BRAVERMAN K, NOYES R JR, GHONEIM MM. Long-term marijuana use and subsequent effects on learning and cognitive functions related to school achievement : preliminary study. *Nida Res Monogr* 1990, **101** : 96-111
- BLOCK RI, FARINPOUR R, BRAVERMAN K. Acute effects of marijuana on cognition : relationships to chronic effects and smoking techniques. *Pharmacol Biochem Behav* 1992, **43** : 907-917
- BLOCK RI, GHONEIM MM. Effects of chronic marijuana use on human cognition. *Psychopharmacology* 1993, **110** : 219-228
- BLOCK RI, ERWIN WJ, FARINPOUR R, BRAVERMAN K. Sedative, stimulant, and other subjective effects of marijuana : relationships to smoking techniques. *Pharmacol Biochem Behav* 1998, **59** : 405-412
- BORG J, GERSHON S, ALPERT M. Dose effects of smoked marihuana on human cognitive and motor functions. *Psychopharmacologia* 1975, **42** : 211-218
- BOULOUGOURIS JC, LIAKOS A, STEFANIS C. Social traits of heavy hashish users and matched controls. *Ann N Y Acad Sci* 1976, **282** : 17-23
- BOWMAN M, PIHL RO. Cannabis : psychological effects of chronic heavy use : a controlled study of intellectual functioning in chronic users of high potency cannabis. *Pharmacologia* 1973, **29** : 159-170
- BROOK JS, GORDON AS, WHITEMAN M. Stability of personality during adolescence and its relationship to stage of drug use. *Genet Soc Gen Psychol Monogr* 1985, **111** : 317-330



- BUDNEY AJ, BICKEL WK, AMASS L. Marijuana use and treatment outcome among opioid-dependent patients. *Addiction* 1998, **93** : 493-503
- BUDNEY AJ, RADONOVICH KJ, HIGGINS ST, WONG CJ. Adults seeking treatment for marijuana dependence : A comparison with cocaine-dependent treatment seekers. *Exp Clin Psychopharmacol* 1998, **6** : 419-426
- CAMPBELL AM, EVANS M, THOMSON JL, WILLIAMS MJ. Cerebral atrophy in young cannabis smokers. *Lancet* 1971, **2** : 1219-1224
- CAMPBELL I. The amotivational syndrome and cannabis use with emphasis on the Canadian scene. *Ann N Y Acad Sci* 1976, **282** : 33-36
- CARLIN AS, TRUPIN EW. The effect of long-term chronic marijuana use on neuropsychological functioning. *Int J Addict* 1977, **12** : 617-624
- CARTER WE, DOUGHTY PL. Social and cultural aspects of cannabis use in Costa Rica. *Ann N Y Acad Sci* 1976, **282** : 2-16
- CHAIT LD. Subjective and behavioral effects of marijuana the morning after smoking. *Psychopharmacology* 1990, **100** : 328-333
- CHAIT LD, PIERRI J. Effects of smoked marijuana on human performance : a critical review. In : Marijuana/Cannabinoids : neurobiology and neurophysiology. MURPHY LBARTKE A eds. BOCA RATON CRC Press, 1992 : 387-423
- CHESHER GB, BIRD KD, JACKSON DM, PERRIGNON A, STARMER GA. The effects of orally administered delta 9-tetrahydrocannabinol in man on mood and performance measures : a dose-response study. *Pharmacol Biochem Behav* 1990, **35** : 861-864
- CLARK LD, NAKASHIMA EN. Experimental studies of marijuana. *Am J Psychiatry* 1968, **125** : 135-140
- CO BT, GOODWIN DW, GADO M, MIKHAEL M, HILL SY. Absence of cerebral atrophy in chronic cannabis users. Evaluation by computerized transaxial tomography. *JAMA* 1977, **237** : 1229-1230
- COHEN S. The 94-day cannabis study. *Ann N Y Acad Sci* 1976, **282** : 211-220
- COMITAS L. Cannabis and work in Jamaica : a refutation of the amotivational syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1976, **282** : 24-32
- DEMBO R, WILLIAMS L, LA VOIE L, GETREU A, et coll. A longitudinal study of the relationships among alcohol use, marijuana/hashish use, cocaine use, and emotional/psychological functioning problems in a cohort of high-risk youths. *Int J Addictions* 1990, **25** : 1341-1382
- DENIKER P, COLONNA L, LOO H, PETIT M. Pharmacopsychoses et syndrome déficitaire. *Evol Psychiatr* 1979, **44** : 283
- DONOVAN JE, JESSOR R. Structure of problem behavior in adolescence and young adulthood. *J Consult Clin Psychol* 1985, **53** : 890-904
- DORNBUSH RL, KOKKEVI A. Acute effects of cannabis on cognitive, perceptual, and motor performance in chronic hashish users. *Ann N Y Acad Sci* 1976, **282** : 313-322
- EHRENREICH H, RINN T, KUNERT HJ, MOELLER MR, POSER W et coll. Specific attentional dysfunction in adults following early start of cannabis use. *Psychopharmacology* 1999, **142** : 295-301

- ENTIN EE, GOLDZUNG PJ. Residual effects of marihuana usage on learning and memory. *Psychol Rec* 1973, **23** : 169-178
- FANT RV, HEISHMAN SJ, BUNKER EB, PICKWORTH WB. Acute and residual effects of marijuana in humans. *Pharmacol Biochem Behav* 1998, **60** : 777-784
- FERRARO DP. Acute effects of marijuana on human memory and cognition. *NIDA Res Monogr* 1980, **31** : 98-119
- FLETCHER JM, PAGE JB, FRANCIS DJ, COPELAND K, NAUS MJ et coll. Cognitive correlates of long-term cannabis use in Costa Rican men. *Arch Gen Psychiatry* 1996, **53** : 1051-1057
- FOLTIN RW, FISCHMAN MW, BRADY JV, BERNSTEIN DJ, CAPRIOTTI RM et coll. Motivational effects of smoked marijuana : behavioral contingencies and low-probability activities. *J Exp Anal Behav* 1990, **53** : 5-19
- FOLTIN RW, FISCHMAN MW, NELLIS MJ, BERNSTEIN DJ, RUIZ MR, BRADY JV. Marijuana effects and behavioral contingencies. *Nida Res Monogr* 1986, **67** : 355-361
- FOLTIN R, FISCHMAN M, BRADY J. Interactions between social behavior and smoked marijuana. *Nida Res Monogr* 1988, **81** : 47-52
- GIANUTSOS R, LITWAK AR. Chronic marijuana smokers show reduced coding into long-term storage. *Bulletin of the Psychonomic Society* 1976, **7** : 277-279
- HALL W, SOLOWIJ N. Adverse effects of cannabis. *Lancet* 1998, **352** : 1611-1616
- HALL W, BABOR F. Cannabis use and public health : assessing the burden. *Addiction* 2000, **95** : 485-490
- HALL W, SOLOWIJ N, LEMON L. The health and psychological consequences of cannabis use. Monograph series. Department of human services and health eds, 1994
- HEATH RG. Marijuana : effects on deep and surface electroencephalograms of rhesus monkeys. *Neuropharmacology* 1973, **12** : 1-14
- HEISHMAN SJ, HUESTIS MA, HENNINGFIELD JE, CONE EJ. Acute and residual effects of marijuana : profiles of plasma THC levels, physiological, subjective, and performance measures. *Pharmacol Biochem Behav* 1990, **37** : 561-565
- HEISHMAN SJ, ARASTEH K, STITZER ML. Comparative effects of alcohol and marijuana on mood, memory, and performance. *Pharmacol Biochem Behav* 1997, **58** : 93-101
- HOCHMAN JS, BRILL NQ. Chronic marijuana use and psychosocial adaptation. *Am J Psychiatry* 1973, **130** : 132-140
- HOGAN R, MANKIN D, CONWAY J, FOX S. Personality correlates of undergraduate marijuana use. *J Consult Clin Psychol* 1970, **35** : 58-63
- HOLLISTER LE. Health aspects of cannabis. *Pharmacol Rev* 1986, **38** : 1-20
- JESSOR R, CHASE JA, DONOVAN JE. Psychosocial correlates of marijuana use and problem drinking in a national sample of adolescents. *Am J Public Health* 1980, **70** : 604-613
- KANDEL DB, LOGAN JA. Patterns of drug use from adolescence to young adulthood. I. Periods of risk for initiation, continued use, and discontinuation. *Am J Public Health* 1984, **74** : 660-666

- KANDEL DB, DAVIES M. Labor force experiences of a national sample of young adult men. *Youth and Society* 1990, **21** : 411-445
- KLEINMAN PH, WISH ED, DEREN S, RAINONE G, et coll. Daily marijuana use and problem behaviors among adolescents. *Int J Addict* 1988, **23** : 87-107
- KOLANSKY H, MOORE WT. Toxic effects of chronic marihuana use. *JAMA* 1972, **222** : 35-41
- KUEHNE J, MENDELSON JH, DAVIS KR, NEW PF. Computed tomographic examination of heavy marijuana smokers. *JAMA* 1977, **237** : 1231-1232
- KUPFER DJ, DETRE T, KORAL J, FAJANS P. A comment on the « amotivational syndrome » in marijuana smokers. *Am J Psychiatry* 1973, **130** : 1319-1322
- LUNDQVIST T. Specific thought patterns in chronic cannabis smokers observed during treatment. *Life Sci* 1995a, **56** : 2141-2144
- LUNDQVIST T. Chronic cannabis use and the sense of coherence. *Life Sci* 1995b, **56** : 2145-2150
- LYKETSOS CG, GARRETT E, LIANG KY, ANTHONY JC. Cannabis use and cognitive decline in persons under 65 years of age. *Am J Epidemiol* 1999, **149** : 794-800
- MATHEW RJ, WILSON WH, HUMPHREYS DE, LOWE JV, WIETHE KE. Regional cerebral blood flow after marijuana smoking. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992, **12** : 750-758
- MC GLOTHIN WH, WEST LJ. The marijuana problem. An overview. *Am J Psychiatry* 1968, **125** : 1126-1134
- MENDELSON JH, KUEHNLE JC, GREENBERG I, MELLO NK. Operant acquisition of marijuana in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1976, **198** : 42-53
- MENDHIRATTA SS, VARMA VK, DANG R, MALHOTRA AK, DASK K, NEHRA R. Cannabis and cognitive functions : a re-evaluation study. *Br J Addict* 1988, **83** : 749-753
- MICHIE PT, FOX AM, WARD PB, CATTI SV, MCCONAGHY N. ERP indices of selective attention and cortical lateralization in schizophrenia. *Psychophysiology* 1990, **27** : 209-227
- MILES DR. A selective review of studies of long-term use of cannabis behaviour : personality and cognitive functioning. In : Cannabis and Man. CONNELL PH, DORN N, eds. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1975 : 66-86
- MILES DR, VAN DEN BREE MB, GUPMAN AE, NEWLIN DB, GLANTZ MD, PICKENS RW. A twin study on sensation seeking, risk taking behavior and marijuana use. *Drug Alcohol Depend* 2001, **62** : 57-68
- MILLER L, CORNETT T, BRIGHTWELL D, MCFERLAND D, DREW WG, WIKLER A. Marijuana and memory impairment : the effect of retrieval cues on free recall. *Pharmacol Biochem Behav* 1976, **6** : 639-643
- MILLER, CORNETT T, MCFERLAND D. Marijuana : an analysis of storage and retrieval deficit in memory with the technique of restricted reminding. *Pharmacol Biochem Behav* 1978, **8** : 327-332
- MIRANNE AC. Marihuana use and achievement orientations of college students. *J Health Soc Behav* 1979, **20** : 194-199

- MUSTY RE, KABACK L. Relationships between motivation and depression in chronic marijuana users. *Life Sciences* 1995, **56** : 2151-2158
- NATTRASS FJ. Cerebral atrophy in young cannabis smokers. *Lancet* 1971, **2** : 374
- O'LEARY DS, BLOCK RI, FLAUM M, SCHULTZ SK, BOLES PONTO LL et coll. Acute marijuana effects on rCBF and cognition : a PET study.[In Process Citation(. *Neuroreport* 2000, **11** : 3835-3841
- O'LEARY DS, ANDREASEN NC, HURTIG RR, TORRES IJ, FLASHMAN LA, et coll. Auditory and visual attention assessed with PET. *Hum Brain Mapping* 1997, **5** : 422-436
- PAGE JB, FLETCHER JM, TRUE WR. Psychosociocultural perspectives on chronic cannabis use : The Costa Rican follow-up. *J Psychoactive Drugs* 1988, **20** : 57-65
- PATRICK G, STRAUMANIS JJ, STRUVE FA, NIXON F, FITZ-GERALD MJ et coll. Auditory and visual P300 event related potentials are not altered in medically and psychiatrically normal chronic marijuana users. *Life Sciences* 1995, **56** : 2135-2140
- PATRICK G, STRAUMANIS JJ, STRUVE FA, FITZ-GERALD MJ, LEAVITT J, MANNO JE. Reduced P50 auditory gating response in psychiatrically normal chronic marijuana users : a pilot study. *Biol Psychiatry* 1999, **45** : 1307-1312
- PATRICK G, STRUVE FA. Reduction of auditory P50 gating response in marijuana users : further supporting data. *Clin Electroencephalogr* 2000, **31** :88-93
- PETERS BA, LEWIS EG, DUSTMAN RE, STRAIGHT RC, BECK EC. Sensory, perceptual, motor and cognitive functioning and subjective reports following oral administration of delta9-tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacologia* 1976, **47** : 141-148
- PFEFFERBAUM A, FORD JM, WHITE PM, ROTH WT. P3 in schizophrenia is affected by stimulus modality, response requirements, medication status, and negative symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 1989, **46** : 1035-1044
- POPE HG JR, YURGELUN-TODD D. The residual cognitive effects of heavy marijuana use in college students. *JAMA* 1996, **275** : 521-527
- POPE HG JR, GRUBER AJ, YURGELUN-TODD D. The residual neuropsychological effects of cannabis : the current status of research. *Drug Alcohol Depend* 1995, **38** : 25-34
- POPE HG JR, IONESCU-PIOGGIA M, COLE JO. Drug use and life-style among college undergraduates. Nine years later. *Arch Gen Psychiatry* 1981, **38** : 588-591
- POPE HG JR, IONESCU-PIOGGIA M, AIZLEY HG, VARMA DK. Drug use and life style among college undergraduates in 1989 : a comparison with 1969 and 1978. *Am J Psychiatry* 1990, **147** : 998-1001
- POPE HG JR, JACOBS A, MIALET JP, YURGELUN-TODD D, GRUBER S. Evidence for a sex-specific residual effect of cannabis on visuospatial memory. *Psychother Psychosom* 1997, **66** : 179-184
- PORJESZ B, BEGLEITER H. Evoked brain potentials and alcoholism. In : Neuropsychology of alcoholism : implications for diagnosis and treatment. PARSONS O, BUTTERS N, NATHAN PE, Eds. New York, Guilford Press 1987
- ROSSI AM, KUEHNLE JC, MENDELSON JH. Effects of marijuana on reaction time and short-term memory in human volunteers. *Pharmacol Biochem Behav* 1977, **6** : 73-77

- SATZ R, FLETCHER JM, SUTKER LS. Neuropsychologic, intellectual, and personality correlates of chronic marijuana use in native Costa Ricans. *Ann N Y Acad Med* 1976, **282** : 266-306
- SCALLET AC. Neurotoxicology of cannabis and THC : a review of chronic exposure studies in animals. *Pharmacol Biochem Behav* 1991, **40** : 671-676
- SCHAEFFER J, ANDRYSIK T, UNGERLEIDER JT. Cognition and long-term use of ganja (Cannabis). *Science* 1981, **213** : 465-466
- SCHEIER LM, BOTVIN GJ. Cognitive effects of marijuana. *JAMA* 1996, **275** : 1547
- SCHEIER LM, NEWCOMBE MD. Psychosocial predictors of drug use initiation and escalation : an expansion of the multiple risk factors hypothesis using longitudinal data. *Contemporary Drug Problems* 1991, **18** : 31-73
- SCHWARTZ RH, GRUENEWALD PJ, KLITZNER M, FEDIO P. Short-term memory impairment in cannabis-dependent adolescents. *Am J Dis Child* 1989, **143** : 1214-1219
- SHEDLER J, BLOCK J. Adolescent drug use and psychosocial health. *Am Psychol* 1990, **45** : 612-630
- SMITH DE. Acute and chronic toxicity of marijuana. *J Psychedelic Drugs* 1968, **2** : 37-47
- SOLOWIJ N, MICHIE PT, FOX AM. Effects of long-term cannabis use on selective attention : an event-related potential study. *Pharmacol Biochem Behav* 1991, **40** : 683-688
- SOLOWIJ N, MICHIE PT, FOX AM. Differential impairments of selective attention due to frequency and duration of cannabis use. *Biol Psychiatry* 1995a, **37** : 731-739
- SOLOWIJ N. Do cognitive impairments recover following cessation of cannabis use ? *Life Sci* 1995b, **56** : 2119-2126
- SOLOWIJ N. Cannabis and cognitive functioning. 1998, 308p
- SOLOWIJ N. Long term effects of cannabis on the central nervous system. In : The health effects of cannabis. KALANT H, CORIGAL WA, HALL W, SMART RG, Eds. Toronto, Addiction Research Fundatrion 1999 : 195-265
- STRUVE FA, STRAUMANIS JJ, PATRICK G. Persistent topographic quantitative EEG sequelae of chronic marihuana use : a replication study and initial discriminant function analysis. *Clin Electroencephalogr* 1994, **25** : 63-75
- STRUVE FA, STRAUMANIS JJ. Electroencephalographic and evoked potential methods in human marijuana research : historical review and future trends. *Drug Dev Res* 1990, **20** : 369-388
- SULLIVAN JM. Cellular and molecular mechanisms underlying learning and memory impairments produced by cannabinoids. *Learn Mem* 2000, **7** : 132-139
- TENNANT FS JR, GROESBECK CJ. Psychiatric effects of hashish. *Arch Gen Psychiatry* 1972, **27** : 133-136
- TUNVING K, THULIN SO, RISBERG J, WARKENTIN S. Regional cerebral blood flow in long-term heavy cannabis use. *Psychiatry Res* 1986, **17** : 15-21
- VARMA VK, MALHOTRA AK, DANG R, DAS K, NEHRA R. Cannabis and cognitive functions : a prospective study. *Drug Alcohol Depend* 1988, **21** : 147-152

VOLKOW ND, GILLESPIE H, MULLANI N, TANCREDI L, GRANT C et coll. Brain glucose metabolism in chronic marijuana users at baseline and during marijuana intoxication. *Psychiatry Res* 1996, **67** : 29-38

VOTH HM. The effects of marijuana on the young. *In* : Marijuana and youth. Clinical observations on motivation and learning. US Government Printing Office, Washington DC, 1982 :51-55

WALTERS PA JR, GOETHALS GW, POPE HG JR. Drug use and life-style among 500 college undergraduates. *Arch Gen Psychiatry* 1972, **26** : 92-96

WECKOWICZ TE, JANSSEN DV. Cognitive functions, personality traits, and social values in heavy marijuana smokers and non smokers controls. *J Abnorm Psychol* 1973, **81** : 264-269

YESAVAGE JA, LEIRER VO, DENARI M, HOLLISTER LE. Carry-over effects of marijuana intoxication on aircraft pilot performance : a preliminary report. *Am J Psychiatry* 1985, **142** : 1325-1329