

Alcool et cannabis:

Effets neurotoxiques sur le cerveau à l'adolescence

Sarah Fillion-Bilodeau & Pascale-Audrey Moriconi

Département de psychologie
Université de Montréal

Instituts d'été 2007 - CRISE
Montréal
13 au 15 juin 2007



Plan de la présentation

- Introduction
- Unicité du cerveau adolescent
- Effets neurotoxiques sur le cerveau adolescent
 - Alcool
 - Cannabis
- Conclusion et recommandations

Introduction

Consommation alcool et cannabis

- Alcool et cannabis = substances psychoactives les + consommées par la population générale
- Consommation d'alcool au cours des derniers 12 mois
 - 79.3% des Canadiens âgés de 15 ans et plus
 - 82.3% des Québécois âgés de 15 ans et plus

Consommation d'alcool

- Types de buveurs: Québécois âgés de 15 ans et plus (ESCC, 2001)

Avoir consommé une boisson alcoolisée au moins une fois par mois au cours des derniers 12 mois

| | Types de buveurs | | | |
|----------------------------|----------------------|--------------------|-------------------------|----------------------|
| | Abstinentes à vie | Anciens buveurs | Buveurs occasionnels | Buveurs réguliers |
| N _{populationnel} | 412 850 | 666 422 | 2 290 640 | 2 662 163 |
| 15-24 ans | 7.3%* | 9.2%* | 53.2% | 30.4% |
| Total | 6.8% | 11.1% | 38.0% | 44.1% |

* Estimation marginale, coefficient entre 15% et 25%, à interpréter avec prudence. Institut de la Statistique du Québec, totalisations spéciales du fichier de partage des données québécoises de l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes, cycle 1.2, Santé mentale et bien-être, Statistique Canada.

Consommation d'alcool

- Consommation excessive au cours des derniers 12 mois: Québécois âgés de 15 ans et plus (ESCC, 2001)

| | Consommation excessive d'alcool |
|----------------------------|---------------------------------|
| N _{populationnel} | 958 426 |
| 15-24 ans | 27.9% |
| Total | 16.0% |

Avoir consommé 5 verres et plus lors d'une même occasion au moins une fois par mois au cours des derniers 12 mois

Consommation de cannabis

- Consommation de cannabis à vie et au cours des derniers 12 mois: Québécois âgés de 15 ans et plus (ESCC, 2001)

Usage de cannabis (excluant une seule fois)

À vie

12 mois

N_{populationnel}

1 996 324

770 640

15-24 ans

53.8%

38.9%

Total

33.1%

12.8%

Consommation alcool et cannabis

- Poly-usage des substances psychoactives – alcool et autres substances illicites au cours des derniers 12 mois: Québécois âgés de 15 ans et plus (ESCC, 2001)

Concomitance de l'usage des substances

Alcool + cannabis
(excluant autres substances illicites)

15-24 ans

29.3%

Total

10.0%

Consommation alcool et cannabis

- Jeunes = importants consommateurs de substances
 - Cannabis comme substance illégale → proportions de consommateurs sous-estimées?
 - Consommation des Québécois de moins de 15 ans?
- Prise de risques à l'adolescence et consommation de substances

Adolescence

- Étendue d'âge \neq consensus: 12 à 20-25 ans (?)
- Période de changements biologiques, psychologiques, sociaux
 - Certains rapportent stress, difficultés, agitation émotionnelle
 - Variété de problèmes émotionnels et de comportements
 - À l'origine de problèmes: dépendance à la nicotine, consommation alcool et drogues, mauvaises habitudes de santé, difficultés relationnelles, échec dans développement de compétences et de connaissances nécessaires à un emploi/carrière
- Trajectoires prises à l'adolescence = impact majeur sur vie future

Adolescence

- Période de changements liés au développement:
 - Cerveau se « réorganise »
 - Cerveau particulièrement vulnérable aux expériences
- Intérêts de la recherche:
 - Vulnérabilité du cerveau adolescent
 - Impacts de la consommation de substances
 - Neurotoxicité: effets nuisibles (toxiques) sur système nerveux et/ou cerveau

Unicité du cerveau adolescent



Plasticité cérébrale

- = caractéristique du cerveau adolescent
- Capacité du cerveau à remodeler les branchements entre ses neurones (Spear, 2000)
 - Croissance/maturation de certains constituants du cerveau (ex: formation de connexions additionnelles entre cellules nerveuses)
 - Pertes importantes de connexions existantes
- Neurogénèse (Monti et al., 2005)
 - Formation de nouvelles cellules cérébrales
 - + importante chez rats adolescents que chez rats adultes

Plasticité cérébrale

- À la base des processus de mémoire + apprentissage
- Si lésions cérébrales → compense les effets en aménageant de nouveaux réseaux
- Dépend de l'environnement (adaptation)

Caractéristiques du cerveau adolescent

- Changements hormonaux
 - ↑ hormones de reproduction non associée à des **caractéristiques comportementales** de l'adolescence (Susman et al., 1987)
 - Importance ↑ accordée aux interactions avec pairs
 - ↑ recherche de nouveauté
 - Autres comportements imprudents
 - Ces caractéristiques seraient plutôt associées aux changements de maturation du SN

Caractéristiques du cerveau adolescent

- Cortex préfrontal (CPF)
 - Responsable des habiletés cognitives supérieures
 - Impliqué dans comportements dirigés vers des buts
 - Ex: apprentissage de règles, mémoire de travail, apprentissage spatial
 - Impliqué dans régulation émotionnelle (particulièrement stimuli déplaisants)
- Subit « remodelage » (Spear, 2002)
- Volume CPF + grand chez adolescents que chez adultes (humains et rats) (Jernigan et al., 1991; van Eden, Kros, & Uylings, 1990)

Caractéristiques du cerveau adolescent

- Perte de synapses (humains et primates non humains)
(Huttenlocher, 1984; Zecevic, Bourgeois, & Rakic, 1989)
 - Importante à l'adolescence
 - Synapses perdues = *inputs* glutamatergiques excitateurs au CPF
 - Glutamate = principal NT excitateur du SNC
- Densité récepteurs NMDA du glutamate (rats)
(Insel, Miller, & Gelhard, 1990; Saransaari & Oja, 1995)
 - Atteint son maximum durant adolescence
 - De 45% à 80% + élevée dans plusieurs régions du cerveau adolescent vs adulte

Caractéristiques du cerveau adolescent

- Changements innervation dopamine (DA)
 - Neurotransmission DA = renforcement et euphorie
 - *Inputs* DA au CPF ↑ durant adolescence (niveaux largement + élevés qu'avant et après dans la vie)
 - Impact sur comportements + fonctionnement psychologique
 - Cerveau adolescent = risque augmenté de consommer alcool + drogues (?)

Caractéristiques du cerveau adolescent

- Changements innervation sérotonine (5-HT)
 - Impliqué dans cycle du sommeil, impulsivité, comportements alimentaires (satiété) et sexuels
 - Réorganisation de l'enfance à l'adolescence
 - 5-HT atteint niveaux les + élevés tôt dans la vie puis ↓ graduellement jusqu'aux niveaux adultes
 - Profil de développement au CPF = DA:
 - Niveaux élevés d'*inputs* 5-HT au CPF durant adolescence

Caractéristiques du cerveau adolescent

- Amygdale:
 - Réactions émotionnelles, coordination réponse corporelle au stress (Yurgelun-Todd, 1998)
- Hippocampe:
 - Mémoire, apprentissage (Dumas & Foster, 1998)
- Hypothalamus:
 - Homéostasie, satiété, comportements sexuels (Choi & Kellogg, 1992)

Caractéristiques du cerveau adolescent

En résumé

- Organisation neurochimique, cellulaire, synaptique et structurelle du cerveau adolescent diffère de celui de l'adulte
- Importance plasticité durant l'adolescence
 - Expériences importantes influencent individu à long terme
 - +
 - ↑ vulnérabilité aux perturbations
- Altérations (par consommation de substances) des changements liés au développement du cerveau adolescent ≠ cerveau adulte

Effets neurotoxiques de l'alcool sur le cerveau adolescent



Alcool: mécanisme d'action

Agent psychoactif = éthyl alcool (éthanol)

1) Agoniste GABA-ergique

- **Acide gamma-aminobutyrique (GABA):**
 - Principal NT inhibiteur du SNC
 - Exerce son action en se fixant sur récepteurs GABA_A, GABA_B, GABA_C
 - **Mécanisme d'action:**
 - Facilite transmission synaptique dans synapses GABA-ergiques
 - Renforce action inhibitrice du GABA sur récepteurs GABA_A des cellules nerveuses cibles
- Sédation, relaxation musculaire, réduction anxiété et affecte cognition et activité motrice

Alcool: mécanisme d'action

2) S'intègre + modifie structure membranes cellulaires

- Neurones - réceptifs aux messages envoyés par les autres neurones (*inputs*)
 - Neurones - efficaces dans la transmission des informations à d'autres neurones (*outputs*)
- Action anxiolytique et dépressive + incoordination motrice lors de l'intoxication aiguë

Alcool: mécanisme d'action

- 3a)** Modifie physiologie axones où se fait conduction nerveuse
→ altération conduction électrique
- 3b)** Modifie fonctionnement terminaisons axonales + récepteurs
→ affecte transmission synaptique
- Effet dépresseur sur SNC + toxicité à long terme sur divers organes

Alcool: mécanisme d'action

4) Antagoniste récepteurs NMDA du glutamate

- **Glutamate:**

- Principal NT excitateur du SNC
- Exerce son action en se fixant aux récepteurs NMDA

- **Mécanisme d'action:**

- Empêche ouverture canaux calciques (normalement induite par glutamate)
- ↓ pouvoir excitateur du glutamate sur récepteurs NMDA

- Altérations fonctions cognitives (mémoire et apprentissage)

Alcool: mécanisme d'action

5) Effet direct sur neurones dopaminergiques du système mésolimbique (système de renforcement)
→ provoque libération + grande quantité DA

➤ Effet agréable

Cerveau adolescent vs adulte: Impacts de l'alcool

- **Réponse hypothermique** (↓ température corporelle) + importante chez rats adolescents que chez rats adultes (Swartzwelder et al., 1998)
- Rats adolescents + sensibles aux perturbations de la **mémoire spatiale** (Markwiese et al., 1998)
- Rats adolescents + résistants à **effet sédatif** et **altérations motrices** que rats adultes (Little et al., 1996; Silveri & Spear, 1998)
 - Explique consommation excessive à l'adolescence (?)

Cerveau adolescent vs adulte: Impacts de l'alcool

◆ Régions frontales

(fonctions cognitives: planification tâches, résolution de problèmes)

- Intoxication (*binge drinking*):
 - Entraîne dommages au cerveau chez rats adultes et adolescents
 - Rats adolescents présentent dommages considérables aires spécifiques (correspondent aux aires fronto-orbital et cortico-temporal chez l'humain)
- Régions frontales des adolescents + sensibles à neurotoxicité induite par alcool que celles des adultes (même à faibles quantités d'alcool)

Cerveau adolescent vs adulte: Impacts de l'alcool

- ◆ Hippocampe (mémoire, apprentissage)
 - Volume significativement + petit chez adolescents avec problèmes de consommation d'alcool (comparés à participants condition contrôle)
 - Durée + courte et début du trouble lié à l'alcool à un âge + élevé → associés à volume + élevé

Cerveau adolescent vs adulte: Impacts de l'alcool

◆ Hippocampe (mémoire, apprentissage)

- Alcool entraîne « dysfonction » de l'hippocampe
- Perturbation proportionnelle à quantité d'alcool consommé: doses petites à modérées = détériorations de la mémoire petites à modérées (White & Swartzwelder, 2004)
- Adolescents + sensibles aux perturbations de la mémoire (humains et rats) (Maylor & Rabbitt, 1987, 1993)
 - ↓ habileté à traiter nouvelle information
 - +
 - Oubli + rapide de la nouvelle information

Cerveau adolescent vs adulte: Impacts de l'alcool

- ◆ Hippocampe (mémoire, apprentissage)
- Hippocampe adolescent + sensible aux effets neurotoxiques de l'alcool
- + tôt l'abus d'alcool se produit, + grand est le risque de produire des dommages à l'hippocampe (ex: déficits cognitifs à long terme) (White & Swartzwelder, 2004)

Cerveau adolescent vs adulte: Impacts de l'alcool

En résumé

- Cerveau adolescent + vulnérable aux dommages induits par l'alcool comparativement à celui de l'adulte (régions frontales + hippocampe)
- Profil de consommation d'alcool le + neurotoxique
= intoxication à l'alcool
- Consommation excessive → fréquent chez les jeunes (!!)

Cerveau adolescent: Impacts permanents de l'alcool

- ◆ Intoxication entraîne dommages au **cerveau antérieur**
 - **Perte de neurones**
 - ↑ permanente des cellules gliales (cellules qui forment le tissu de soutien des neurones)
 - Appartiennent aux circuits qui forment ultimement structures du cerveau antérieur
 - Particulièrement CPF qui commande fonctions exécutives comme inhibition des impulsions et planification des buts
- Dommages à ces structures vont sûrement altérer la maturation cérébrale

Cerveau adolescent: Impacts permanents de l'alcool

◆ Ex: innervation 5-HT

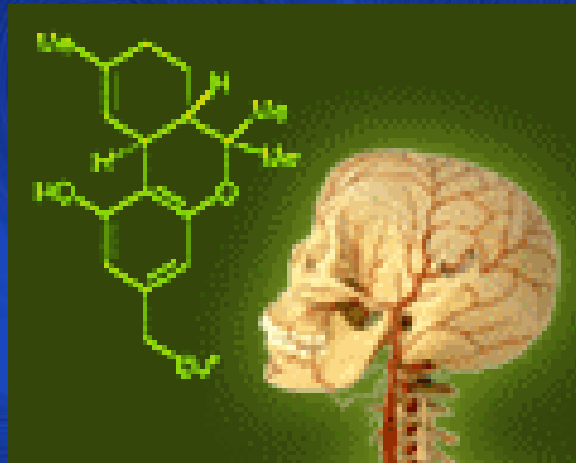
- Intoxication à l'alcool pendant adolescence provoque changements permanents dans l'innervation sérotoninergique du cerveau adulte (Crews & Braun, 2003)
- Changements dans cycle du sommeil, impulsivité, satiété et autres comportements associés à la fonction sérotoninergique
- Changements permanents au cerveau = changements comportementaux qui altèrent le cours de la vie

Cerveau adolescent: Impacts permanents de l'alcool

En résumé

- Intoxication = profil de consommation d'alcool le + neurotoxique
 - Dommages permanents aux structures du cerveau antérieur → perte de neurones → impact sur l'ensemble de la maturation cérébrale (ex: innervation de la 5-HT)
 - Dommages permanents à l'hippocampe ??
- Vulnérabilité du cerveau à l'adolescence + importance des impacts à long terme sur la vie de l'individu

Effets neurotoxiques du cannabis sur le cerveau adolescent



Cannabis: mécanisme d'action

Agent psychoactif = **delta-9-tetrahydrocannabinol (THC)**

- Récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 (*et CB3*)
 - **Effets psychotropes** = récepteurs **CB1** du SNC
Localisation: hippocampe, noyau gris centraux, cervelet et cortex cérébral (Ben Amar & Léonard, 2002)
- **THC s'accumule dans les graisses**
 - Chez le consommateur régulier peut se retrouver dans l'organisme plusieurs semaines et même mois après la cessation (Pope et al., 2001)

Cannabis: mécanisme d'action

- THC favorise la libération de DA :
 - Noyau accumbens
 - Cortex préfrontal
 - Aire tegmentale ventrale (ATV)
- Lien cannabis ↔ plaisir

} Système
de récompense

(Ben Amar & Léonard, 2002; Cheer et al., 2004)

- THC agirait également sur l'activité sérotoninergique en inhibant indirectement le relâchement de 5-HT dans l'amygdale chez certains individus
- Lien avec la dysphorie

(Aston, Darlington, & Smith, 2006)

Récepteurs CB1

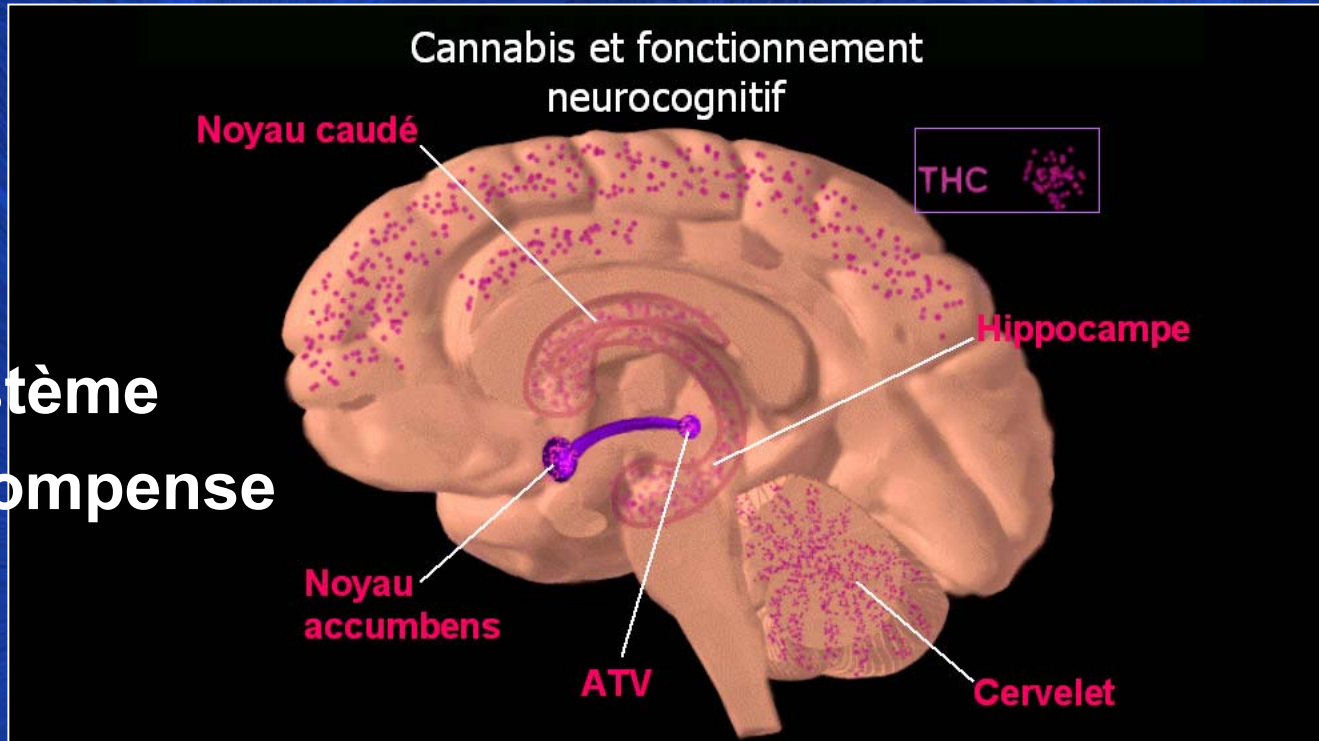
Motricité

Jugement, perception

Mémoire

Système de récompense

Coordination, motricité



Limites de la recherche

- **Illégalité** de la substance
- **Accumulation** dans les graisses
- **Quantité** difficile à mesurer

Cerveau adolescent vs adulte: effets résiduels du cannabis

- Chez l'adulte:
 - **Effets résiduels à court terme**: effets établis (mémoire, attention, motivation) - **Non permanents**
 - **Effets résiduels à long terme**: les données ne permettent pas d'identifier des effets résiduels durables - **Controversé**
- Chez l'adolescent:
 - Les données, surtout animales, suggèrent des **déficits permanents chez le consommateur précoce** qui ne sont pas présents chez le consommateur adulte

Précocité de la consommation et déficits à l'âge adulte

- ◆ Précocité de la consommation et présence de déficits
 - Consommateurs précoces:
 - **Déficits mnésiques** (tâche de mémoire verbale)
 - **< matière grise** dans cortex cérébral, frontal - - (IRM)
 - **↓ de l'activation** dans **CPF** et **cervelet** durant tâche attention visuelle (IRMf), mais performance normale à la tâche
- **Neurotoxicité potentiellement irréversible** chez ceux qui commencent à consommer jeunes?

(Chang et al., 2006; Pope et al., 2003; Wilson et al., 2000)

Impacts de la consommation de cannabis sur le cerveau adolescent

◆ Hippocampe (mémoire)

- **Dysfonction de l'inhibition de l'hippocampe** durant tâche mnésique chez adolescents consommateurs de cannabis (Jacobsen et al., 2004)
 - Hypothèse de mort cellulaire
 - **Déficits mnésiques permanents** suite à exposition chronique de THC sur rats adolescents (non sur adultes) (O'Shea et al., 2004)
- La consommation régulière de cannabis à l'adolescence pourrait causer des troubles de mémoire durables

Impacts de la consommation de cannabis sur le cerveau adolescent

◆ Neurones dopaminergiques

- Administration chronique de cannabinoïdes à des rats adolescents et adultes (Pistis et al., 2005):
 - Diminution de la réponse des neurones DA du système mésolimbique lors d'exposition subséquente à:
 - Cannabinoïdes
 - Amphétamines
 - Morphine
 - Cocaïne

Impacts de la consommation de cannabis sur le cerveau adolescent

◆ Neurones dopaminergiques (suite)

Donc, un phénomène de tolérance et même de *tolérance pseudo croisée* semble se produire

Cette tolérance est réversible chez les rats adultes, mais pas chez les rats adolescents...

Soutient l'hypothèse de « l'escalade » vers d'autres drogues, mais cette hypothèse est controversée

Impacts de la consommation de cannabis sur le cerveau adolescent

◆ Développement d'une psychose

- Lien documenté entre la consommation de cannabis et l'apparition d'une psychose

(e.g. Arseneault et al., 2004; Degenhardt, Hall, & Lynskey, 2003)

- ++ études sont consacrées au rôle du cannabis dans le développement d'une psychose afin de préciser la nature de l'association:
 - Cannabis = facteur causal **ou**
 - Cannabis = facteur d'exacerbation **ou**
 - Vulnérabilité à la psychose = ++ consommation de cannabis

Impacts de la consommation de cannabis sur le cerveau adolescent

- ◆ Développement d'une psychose (suite)
 - Étude longitudinale génétique (Caspi et al., 2005)
 - Profil d'allèles particulier sur le gène COMT
 - +
- Consommation de cannabis à l'adolescence
- = Prédit l'émergence d'une psychose

Impacts de la consommation de cannabis sur le cerveau adolescent

◆ Développement d'une psychose (suite)

• Explication:

- Profil d'allèles identifié
- Consommation de cannabis
- Développement cérébral de l'adolescence

= Favorables à **surproduction de DA mésolimbique**

Donc le « mélange » des 3 = accumulation de DA possible dans les régions mésolimbiques

Impacts de la consommation de cannabis sur le cerveau adolescent

- ◆ Développement d'une psychose (suite)
 - Études comportementales chez le rat ado exposé chroniquement:
 - ~ Symptômes négatifs (Sundram, 2006)
 - Déficits mnésiques (O'Shea, 2004)
 - *Prepulse inhibition* symptômes (Schneider & Koch, 2003)
- Symptômes liés à la schizophrénie

Cannabis: synthèse

En résumé, les quelques études suggèrent que la consommation **chronique**:

- Atteintes durables sur **hippocampe (mémoire)**
- Modification permanente de la **réponse des neurones DA** liés au système de renforcement
- Effets neurotoxiques menant possiblement au **développement d'une psychose**

Les statistiques sur la fréquence de consommation par groupe d'âge ne sont pas rapportées dans les études canadiennes (pas assez de cas)...

Conclusion et recommandations

Conclusion et recommandations

- ◆ Les données indiquent un risque associé à:
 - Intoxication à l'alcool
 - Consommation chronique de cannabis
- ◆ Les données sont peu nombreuses et la documentation est incomplète
- ◆ L'adolescence est une période importante de plasticité où le cerveau est particulièrement vulnérable

Conclusion et recommandations

Chez les jeunes, il serait certainement plus réaliste de recommander **d'éviter l'intoxication à l'alcool et la consommation régulière de cannabis** plutôt que l'abstinence à ces substances

Conclusion et recommandations

Recherches futures

- Effets neurotoxiques des substances chez adolescents
 - ++ impacts permanents
- Développement de stratégies d'intervention & éducation sur les effets des substances chez les jeunes
- Usage combiné alcool/cannabis (29.3% des 15-24 ans)
 - Interactions des effets encore méconnus
- Différences de genre dans les effets neurotoxiques à l'adolescence (?)

Merci!



Sarah Fillion-Bilodeau: sarah.fillion-bilodeau@umontreal.ca
Pascale-Audrey Moriconi: pascale-audrey.moriconi@umontreal.ca

Références

- Acheson, S. K., Stein, R. M., & Swartzwelder, H. S. (1998). Impairment of semantic and figural memory by acute alcohol: age-dependent effects. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 22, 1437-1442.
- Arseneault, L., Cannon, M., Witton, J., & Murray, R. M. (2004). Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *British Journal of Psychiatry*, 184, 110-117.
- Asberg, M., & Forslund, K. (2000). Neurobiological aspects of suicidal behavior. *International Review of Psychiatry*, 12, 62-74.
- Ben Amar, M., Champagne, P., Vallée, R., Cyr, J.-F., Léonard, L., & Charbonneau, J. (2002). Alcool. Dans L. Léonard & M. Ben Amar (Éds.), *Les psychotropes: pharmacologie et toxicomanie* (pp. 221-303). Montréal: Les Presses de l'Université de Montréal.
- Caspi, A., Moffitt, T. E., Cannon, M., McClay, J., Murray, R., Harrington, H., Taylor, A., Arseneault, L., Williams, B., Braithwaite, A., Poulton, R., & Craig, I. W. (2005). Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the Catechol-O-Methyltransferase Gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biological Psychiatry*, 57, 1117-1127.
- Chang, L., Yakupov, R., Cloak, C., & Ernst, T. (2006). Marijuana use is associated with a reorganized visual-attention network and cerebellar hypoactivation. *Brain*, 129, 1096-1112.
- Cheer, J. F., Wassum, K., Heien, M., Phillips, P., & Wightman, R. (2004). Cannabinoids enhance subsecond dopamine release in the nucleus accumbens of awake rats. *Journal of Neuroscience*, 24, 4393-4400.

Références

- Choi, S., & Kellogg, C. K. (1992). Norepinephrine utilization in the hypothalamus of the male rat during adolescent development. *Developmental Neuroscience*, *14*, 369-376.
- Crews, F. T., & Braun, C. J. (2003). Binge ethanol treatment causes greater brain damage in alcohol-preferring P rats than in alcohol nonpreferring NP rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *27*, 1075-1082.
- Crews, F. T., Braun, C. J., Hoplight, B., Switzer III, R. C., & Knapp, D. J. (2000). Binge ethanol consumption causes differential brain damage in young adolescent rats compared with adult rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *24*, 1712-1723.
- Dahl, R. E. (2004). Adolescent brain development: a period of vulnerabilities and opportunities. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1021*, 1-22.
- DeBellis, M. D., Clark, D. B., Beers, S. R., Soloff, P. H., Boring, A. M., Hall, J., Kersh, A., & Keshavan, M. S. (2000). Hippocampal volume in adolescent-onset alcohol use disorders. *American Journal of Psychiatry*, *157*, 737-744.
- Dellu, F., Piazza, P. V., Mayo, W., et al. (1997). Novelty seeking in rats – biobehavioral characteristics and possible relationship with sensation-seeking trait in man. *Neuropsychobiology*, *34*, 136-145.
- Demers, A., & Poulin, C. (2005). Consommation d'alcool. Dans E. M. Adlaf, P. Begin, & E. Sawka (Éds.), *Enquête sur les toxicomanies au Canada (ETC): une enquête nationale sur la consommation d'alcool et d'autres drogues par les Canadiens, la prévalence de l'usage et les méfaits, rapport détaillé* (pp. 20-32). Ottawa: Centre canadien de lutte contre l'alcoolisme et les toxicomanies.

Références

- Degenhardt, L., Hall, W., & Lynskey, M. (2001). The relationship between cannabis use, depression and anxiety among Australian adults: findings from the National Survey of Mental Health and Well-being. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, *36*, 219–227.
- Dumas, T. C., & Foster, T. C. (1998). Late developmental changes in the ability of adenosine A1 receptors to regulate synaptic transmission in the hippocampus. *Developmental Brain Research*, *105*, 137-139.
- Huttenlocher, P. R. (1984). Synapse elimination and plasticity in developing human cerebral cortex. *American Journal of Mental Deficiency*, *88*, 488-496.
- Insel, T. R., Miller, L. P., & Gelhard, R. E. (1990). The ontogeny of excitatory amino acid receptors in rat forebrain-I. N-methyl-D-aspartate and quisqualate receptors. *Neuroscience*, *35*, 31-43.
- Jacobsen, L. K., Mencil, W. E., Westerveld, M., & Pugh, K. R. (2004). Impact of cannabis use on brain function in adolescents. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1021*, 384-390.
- Jernigan, T. L., Butters, N., DiTraglia, G., Schafer, K., Smith, T., Irwin, M., Grant, I., Schuckit, M., & Cermak, L. S. (1991). Reduced cerebral grey matter observed in alcoholics using magnetic resonance imaging. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *15*, 418-427.
- Kalivas, P. W., Churchill, L., & Klitenick, M. A. (1993). The circuitry mediating the translation of motivational stimuli into adaptive motor responses. In P. W. Kalivas & C. D. Barnes (Eds.), *Limbic Motor Circuits and Neuropsychiatry* (pp. 237-287). Boca Raton: CRC Press.

Références

- Lewis, D. A. (1997). Development of the prefrontal cortex during adolescence: insights into vulnerable neural circuits in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, *16*, 385-398.
- Little, P. J., Kuhn, C. M., Wilson, W. A., & Swartzwelder, H. S. (1996). Differential effects of ethanol in adolescent and adult rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *20*, 1346-1351.
- Maylor, E., & Rabbitt, P. (1987). Effect of alcohol on rate of forgetting. *Psychopharmacology*, *91*, 230-235.
- Maylor, E., & Rabbitt, P. (1993). Alcohol, reaction time and memory: a meta-analysis. *British Journal of Psychology*, *84*, 301-317.
- Markwiese, B. J., Acheson, S. K., Levin, E. D., Wilson, W. A., & Swartzwelder, H. S. (1998). Differential effects of ethanol on memory in adolescent and adult rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *22*, 416-421.
- Monti, P. M., Miranda Jr., R., Nixon, K., Sher, K. J., Swartzwelder, H. S., Tapert, S. F., White, A., & Crews, F. T. (2005). Adolescence: booze, brains, and behavior. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *29*, 207-220.
- O'Shea, M., Singh, M. E., McGregor, I. S., & Mallet, P. E. (2004). Chronic cannabinoïd exposure produces lasting memory impairment and increased anxiety in adolescent but not adult rats. *Journal of Psychopharmacology*, *18*, 502-508.
- Pistis, M., Perra, S., Pillolla, G., Melis, M., Muntoni, A. L., & Gessa, G. L. (2004). Adolescent exposure to cannabinoids induces long-lasting changes in the response to drugs of abuse of rat midbrain dopamine neurons. *Biological Psychiatry*, *56*, 86-94.

Références

- Pope Jr., H. G., Gruber, A. J., Hudson, J. I., Cohane, G., Huestis, M. A., & Yurgelun-Todd, D. (2003). Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association? *Drug & Alcohol Dependence*, *69*, 303-310.
- Pope Jr., H. G., Gruber, A. J., & Yurgelun-Todd, D. (2001). Residual neuropsychologic effects of cannabis. *Current Psychiatry Reports*, *3*, 507-512.
- Pyapali, G. K., Turner, D. A., Wilson, W. A., & Swartzwelder, H. A. (1999). Age and dose-dependent effects of ethanol on the induction of hippocampal long-term potentiation. *Alcoholism*, *19*, 107-111.
- Saransaari, P., & Oja, S. S. (1995). Dizocilpine binding to cerebral cortical membranes from developing and ageing mice. *Mechanisms of Ageing and Development*, *85*, 171-181.
- Silveri, M. M., & Spear, L. P. (1998). Decreased sensitivity to the hypnotic effects of ethanol early in ontogeny. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *22*, 670-676.
- Schneider, M., & Koch, M. (2003). Chronic pubertal, but not adult chronic cannabinoid treatment impairs sensorimotor gating, recognition memory, and the performance in a progressive ratio task in adult rats. *Neuropsychopharmacology*, *28*, 1760-1769.
- Spear, L. (2000). Modeling adolescent development and alcohol use in animals. *Alcohol Research and Health*, *24*, 115-123.
- Spear, L. P. (2002). Alcohol's effects on adolescents. *Alcohol Research and Health*, *26*, 287-291.

Références

- Sundram, S. (2006). Cannabis and neudevelopment: implications for psychiatric disorders. *Human Psychopharmacology Clinical Experiment*, 21, 245-254.
- Susman, E. J., Inoff-Germain, G., Nottlemann, E. D., et al. (1987). Hormones, emotional dispositions, and aggressive attributes in young adolescents. *Child Development*, 58, 1114-1134.
- Swartzwelder, H. S., Richardson, R. C., Markwiese-Foerch, B., Wilson, W. A., & Little, P. J. (1998). Developmental differences in the acquisition of tolerance to ethanol. *Alcohol*, 15, 1-4.
- van Eden, C. G., Kros, J. M., & Uylings, H. B. (1990). The development of the rat prefrontal cortex. Its size and development of connections with thalamus, spinal cord and other cortical areas. *Peripheral and Spinal Mechanisms in the Neural Control of Movement*, 85, 169-183.
- Wilson, W., Mathew, R., Turkington, T., Hawk, T., & Coleman, E. (2000). Brain morphological changes and early marijuana use: a magnetic resonance and positron emission tomography study. *Journal of Addictive Diseases*, 19, 1-22.
- White, A. M., & Swartzwelder, H. S. (2004). Hippocampal function during adolescence: a unique target of ethanol effects. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1021, 206-220.
- Yurgelun-Todd, D. (June 11, 1998). *Brain and Psyche: The Neurobiology of Self*. Paper presented at the Whitehead Institute for Biomedical Research, Cambridge, MA.
- Zecevic, N., Bourgeois, J. P., & Rakic, P. (1989). Changes in synaptic density in motor cortex of rhesus monkey during fetal and postnatal life. *Brain Research. Brain Research Reviews*, 50, 11-32.