

COMMUNICATION

Les troubles cognitifs et psychiatriques liés à la consommation de cannabis

MOTS-CLÉS : CANNABIS. TROUBLES LIÉS À UNE SUBSTANCE

Cannabis-induced cognitive and psychiatric disorders

KEY-WORDS (Index medicus): CANNABIS. SUBSTANCE-RELATED DISORDERS

Alain DERVAUX *, Marie-Odile KREBS **,***, Xavier LAQUEILLE *

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

RÉSUMÉ

Plusieurs études ont montré que le Δ -9-THC, principal principe actif du cannabis entraînait des troubles de l'attention, de la mémoire et des fonctions exécutives. Ils sont liés à la dose, à la fréquence, à la durée d'exposition et à l'âge de la première consommation. Ils peuvent disparaître après sevrage, mais des anomalies durables s'observent chez les sujets ayant débuté leur consommation avant l'âge de 15 ans.

La fréquence de la dépendance au cannabis, caractérisée essentiellement par le craving, la perte de contrôle et le retentissement important sur la vie familiale, professionnelle et sociale est d'environ 1 % en population générale sur la vie entière.

Neuf études longitudinales ont retrouvé que les sujets qui avaient fumé du cannabis avaient environ deux fois plus de risque de présenter ultérieurement des troubles psychotiques que les sujets abstinents. Le risque, dose-dépendant, est plus élevé lorsque la consommation de cannabis a débuté avant l'âge de 15 ans et chez les sujets qui ont des antécédents familiaux de troubles psychotiques.

* Service d'addictologie Moreau de Tours du Dr Laqueille, Centre Hospitalier Ste-Anne, Paris.

** Service Hospitalo-Universitaire de santé mentale et de thérapeutique, Centre Hospitalier Sainte-Anne, Paris

*** INSERM, Laboratoire de Physiopathologie des maladies Psychiatriques, Centre de psychiatrie et neurosciences, CPN U894, Paris.

Tirés à part : Docteur Alain DERVAUX, Service d'addictologie Moreau de Tours (Dr Laqueille), Centre Hospitalier Ste-Anne. 1 Rue Cabanis — 75014 Paris ; e-mail : a.dervaux@ch-sainte-anne.fr

Article reçu le 16 février 2014, accepté le 17 mars 2014

La toxicité cérébrale du cannabis est liée à l'interaction du Δ -9-THC sur les récepteurs cannabinoïdes cérébraux CBI. La consommation de cannabis pouvait interférer avec le système endocannabinoïde cérébral lors de la maturation du cerveau à l'adolescence.

SUMMARY

Several studies have shown that Δ -9-THC, the main psychoactive constituent of cannabis, can impair cognitive functions, especially attention, episodic memory, working memory and executive functions. These impairments have been related to the duration, frequency, dose and age at onset of cannabis use. Cognitive deficits may disappear with abstinence, but abnormalities may be long-lasting in subjects who began smoking cannabis before age 15.

The lifetime prevalence of cannabis use disorders is about 1 % in the general population. The main characteristics of cannabis use disorders are craving, persistent desire or unsuccessful efforts to cut down or control cannabis use, and persistent avoidance of familial, social, occupational or recreational activities because of cannabis use.

Nine prospective longitudinal studies in the general population have shown that cannabis use is associated with a two-fold increase in the risk of psychotic disorders, particularly schizophrenia, compared to controls. The risk of psychosis increases in a dose-related fashion. A higher risk of schizophrenia is predicted by earlier onset of cannabis use.

The effects of cannabis are exerted primarily through THC interaction with cannabinoid (CB)1 receptors in the brain. Cannabis exposure may disrupt the last steps of brain maturation, through the endocannabinoid system, thereby increasing the risk of psychosis during adolescence.

INTRODUCTION

La consommation de cannabis a été banalisée ces dernières années, en particulier chez les jeunes, notamment en raison d'une réputation de drogue « douce », peu dangereuse pour la santé. De nombreuses études récentes ont montré qu'en réalité, il existait une toxicité cérébrale du cannabis à court et à long terme, marquée principalement par des effets cognitifs, addictifs et psychotomimétiques.

Un rapport d'un groupe d'experts sur les conduites addictives chez les adolescents, usages, prévention et accompagnement, coordonné par le Pôle Expertises Collectives de l'Inserm, a été réalisé récemment à la demande de la Mildeca, pour établir l'état des connaissances sur les conduites addictives chez les adolescents [1]. Nous avons repris les principaux éléments sur les effets psychiatriques du cannabis, extraits du chapitre sur le cannabis que nous avons en charge.

TROUBLES COGNITIFS INDUITS PAR LA CONSOMMATION DE CANNABIS

Les troubles cognitifs sont les plus fréquents des troubles induits par la consommation de cannabis. Dans une étude clinique, 76 % des sujets dépendants au cannabis

rapportaient des troubles de la mémoire et 70 % des troubles de l'attention liés à leur consommation [2]. Cependant, peu d'études ont évalué leur fréquence d'un point de vue épidémiologique, en raison de la méthodologie difficile à mettre en œuvre pour des nombres importants de sujets, nécessitant notamment d'avoir accès à des neuropsychologues formés aux tests cognitifs [3]. Très peu de centres de soins sont en mesure d'évaluer ces troubles en pratique quotidienne.

Études chez l'animal

Après exposition unique ou chronique, plusieurs travaux chez l'animal ont montré que l'administration d'agonistes cannabinoïdes induisait des troubles de l'attention, de la mémoire de travail et des fonctions exécutives, en particulier des troubles de la flexibilité cognitive, du contrôle inhibiteur, de l'estimation temporelle et des troubles de l'apprentissage [1]. Les travaux explorant les effets à l'âge adulte d'une exposition chronique au Δ -9-THC ou à des agonistes cannabinoïdes tels que le WIN 55,212-2 chez le rat adolescent (entre J28 et J50-J60), et notamment ceux les comparant à ceux d'une exposition durant l'âge adulte (à partir de J75) [4], ont retrouvé que l'exposition au cours de l'adolescence altérait la mémoire à court terme, la mémoire de travail spatiale et la mémoire de reconnaissance à l'âge adulte, même après l'arrêt de l'exposition, [1, 4, 5]. Ces altérations sont corrélées à une baisse de l'activité synaptique dans le cortex frontal.

Troubles cognitifs induits par une prise unique chez l'Homme

Chez le volontaire sain, le cannabis ou le Δ -9-THC administrés par voie intraveineuse, induisent des troubles de l'attention et des troubles de la mémoire, en particulier de la mémoire de travail [6]. La consommation de cannabis entraîne également un ralentissement du temps de réaction et des troubles des fonctions exécutives, en particulier des troubles de la planification et de la prise de décision, évaluées par des tests spécifiques [6, 7].

Troubles cognitifs induits par une consommation chronique chez l'Homme

Troubles de l'attention et de la mémoire de travail

Dans de nombreuses études cas-témoins chez l'Homme, la consommation chronique de cannabis (au moins une fois par semaine sur une période minimale de trois ans) est significativement associée à des troubles cognitifs, avec en particulier des troubles de l'attention, de la mémoire de travail, de la mémoire prospective et de la mémoire épisodique avec des altérations de l'encodage, du stockage et du rappel des informations ainsi qu'à des troubles du traitement de l'information nécessaires aux prises de décision [1, 3, 8, 9]. Ces troubles sont liés à la dose, à la fréquence de la consommation, à la durée d'exposition et à la précocité de la première consommation, avant l'âge de 15 ans [1, 8, 9]. Ils sont aussi liés aux taux les plus élevés de Δ -9-THC, alors que le cannabis contenant des taux élevés de cannabidiol (autre

substance cannabinoïde psychoactive contenue dans le cannabis) limiterait les effets délétères du Δ -9-THC [10].

Troubles des fonctions exécutives

Dans les études cas-témoins, la consommation régulière de cannabis est associée à des troubles des fonctions exécutives (planification, capacités adaptatives, capacités d'établir des priorités, flexibilité mentale, résolution de problèmes, capacités créatrices), évaluées par exemple à l'aide du *Wisconsin card sorting test* [11-13]. Les cannabinoïdes interfèrent également avec l'estimation du temps, indispensable dans l'adaptation à l'environnement [12]. Les troubles des fonctions exécutives peuvent entraîner une gêne dans les activités quotidiennes [1, 14]. La consommation régulière de cannabis induit notamment des altérations des performances psychomotrices. Ces troubles ont été mis en évidence dans des populations de sujets non consommateurs d'autres drogues, sans troubles psychiatriques associés, limitant les biais [14].

Plusieurs études ont retrouvé un effet-dose : les troubles des fonctions exécutives sont d'autant plus marqués que la consommation est importante et régulière [1, 11]. Les troubles cognitifs sont aussi d'autant plus marqués que la consommation est précoce, en particulier avant l'âge de 15 ans [15].

Les résultats sont plus contrastés concernant la fluence verbale, les capacités d'abstraction, la prise de décision, les mesures d'inhibition comportementales et la prise de risque, en raison de différences méthodologiques, de l'hétérogénéité des populations étudiées, des quantités de Δ -9-THC administrées, ou de l'existence de consommation d'autres toxiques [9, 16].

À très long terme, l'étude de cohorte longitudinale néo-zélandaise *Dunedin Multi-disciplinary Health and Development Study* (*Dunedin Study*) a évalué le devenir de 1 037 sujets, nés en 1972 [17]. Le QI et les capacités cognitives des sujets consommateurs dépendants au cannabis ont été évalués à l'aide d'une batterie de tests spécifiques, et comparés à ceux de sujets consommateurs réguliers (au moins 4 fois par semaine), des consommateurs occasionnels et de non consommateurs, à l'âge de 13 ans, c'est-à-dire avant le début de la consommation de cannabis, puis à l'âge de 38 ans [17]. L'étude a confirmé que les consommateurs de cannabis présentaient plus de troubles cognitifs que les sujets abstinentes. En outre, les sujets dépendants au cannabis qui avaient débuté leur consommation avant l'âge de 18 ans présentaient en moyenne une baisse de 8 points au QI par rapport aux sujets qui avaient commencé leur consommation après 18 ans. Ces anomalies étaient indépendantes du niveau scolaire et de la consommation d'alcool ou d'autres drogues.

Anomalies neurobiologiques liées aux troubles cognitifs induits par le cannabis

Les troubles cognitifs sont corrélés à des anomalies cérébrales chez les consommateurs réguliers de grandes quantités de cannabis durant des périodes prolongées

(consommation quotidienne pendant au moins 19 ans en moyenne), mais pas chez les consommateurs occasionnels. Les études d'imagerie cérébrale ont retrouvé chez ces sujets une diminution dose-dépendante de la densité de substance grise au niveau de l'hippocampe, des régions parahippocampiques et de l'amygdale par rapport aux sujets témoins [8, 18]. Ces anomalies sont d'autant plus marquées (par exemple perte de substance grise de 12 % au niveau de l'hippocampe, 7 % au niveau de l'amygdale dans l'étude de Yücel et *al.* [19], que l'âge de début de la consommation de cannabis était précoce et les quantités fumées importantes.

Impact des troubles cognitifs liés à la consommation de cannabis sur l'apprentissage

Les troubles cognitifs ont un impact sur l'apprentissage et favorisent les difficultés scolaires chez les adolescents, en particulier chez ceux qui sont déjà en situation d'échec [1]. Dans l'étude longitudinale *Christchurch Health and Development Study*, la consommation de cannabis à l'adolescence était significativement associée à des risques plus élevés d'abandon scolaire sans qualification, de ne pas poursuivre des études supérieures et de ne pas obtenir de diplômes universitaires, à des statuts socio-économiques plus défavorables à l'âge de 25 ans (revenus moins élevés, taux de chômage et de recours aux systèmes d'aides sociales plus élevés) [20].

Évolution des troubles cognitifs après sevrage

Deux revues de la littérature et une méta-analyse de 13 études ont conclu que les troubles attentionnels et les troubles de la mémoire de travail chez les adultes consommateurs réguliers de cannabis avaient tendance à disparaître dans le mois suivant l'arrêt de la consommation [3, 16, 21]. Néanmoins, certaines études ont rapporté la persistance d'altérations des mémoires sémantique et procédurale ainsi que des troubles subtils de planification et de prise de décision [3, 16]. Chez les adolescents, les troubles de l'attention, de la mémoire verbale et de la planification pourraient persister plus longtemps, quatre à six semaines après le sevrage [1, 9]. En pratique, il faut souligner que les consommateurs ayant arrêté leur consommation ont de meilleures performances de la mémoire immédiate que ceux qui continuent, d'après une étude longitudinale sur une période de huit ans [22].

Les études qui ont retrouvé des altérations résiduelles des fonctions exécutives sont celles qui ont évalué les sujets qui avaient consommé les plus grosses quantités de cannabis et pendant le plus longtemps [1]. En outre, d'après la *Dunedin Study*, les consommateurs qui ont consommé du cannabis avant l'âge de 18 ans, ne récupèrent pas complètement leurs fonctions cognitives après avoir arrêté leur consommation depuis au moins un an [17].

EFFETS ADDICTOGENES DU CANNABIS

Caractéristiques de la dépendance au cannabis

La dépendance au cannabis est incluse dans les classifications internationales, notamment la CIM-10 et le DSM-5 (tableau 1). Les sujets dépendants sont notamment caractérisés par le craving, envie irrésistible de consommer la substance. Le syndrome de sevrage, décrit depuis une quinzaine d'années dans de nombreuses études [1, 23], notamment la *National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions* (NESARC) [1, 24], est caractérisé principalement par des troubles du sommeil, une irritabilité, une dysphorie et un craving intense (Tableau 2). Ces symptômes apparaissent dans les 24 heures après l'arrêt de la consommation, atteignent un pic maximal entre les 3^e et 7^e jours et disparaissent en trois à quatre semaines [25]. D'après l'étude *National Household Survey on Drug Abuse*, environ 4 % des sujets qui ont expérimenté le cannabis au moins une fois deviennent dépendants dans les 12 mois suivant l'expérimentation [26]. Le risque était augmenté chez les sujets qui avaient consommé le plus précocement [26].

Aspects épidémiologiques

Peu d'études ont évalué la prévalence de la dépendance au cannabis en population générale [1]. L'étude NESARC, en population générale aux États-Unis, a retrouvé une fréquence de 1,3 % sur la vie entière et de 0,3 % dans les 12 mois précédant l'étude [27]. En France, elle a été évaluée à 6,5 % chez les jeunes âgés de 17 ans (7,9 % parmi les garçons et 5,0 % parmi les filles) dans l'étude de validation du *Cannabis Abuse Screening Test* (CAST) au cours de l'étude Escapad [28].

L'âge de début de la dépendance survient en moyenne à l'âge de 19 ans [27]. Elle est plus fréquente dans le sexe masculin (OR=2,2) [27]. Plusieurs études longitudinales ont montré que la précocité de la consommation était prédictive de dépendance ultérieure [1]. Plusieurs études longitudinales ont retrouvé que la consommation de cannabis augmentait le risque de consommation et de dépendance aux autres drogues illicites, d'autant plus que les sujets avaient commencé avant l'âge de 16 ans [1].

TROUBLES PSYCHIATRIQUES INDUITS PAR LE CANNABIS

Symptômes psychiatriques induits par une intoxication aiguë

La consommation de cannabis peut induire des états d'angoisse aiguë type attaque de panique, dont l'évolution est spontanément favorable avec l'élimination du Δ -9-THC [1, 28]. Environ 15 % des sujets indemnes de pathologie psychotique ayant consommé du cannabis présentent des symptômes psychotiques positifs : idées délirantes interprétatives à thèmes de persécution, de suspicion et/ou de grandeur,

TABLEAU 1. — Troubles liés au cannabis (dépendance) d'après le DSM-5 (*American Psychiatric Association*)

Usage problématique de cannabis entraînant au moins 2 des manifestations, à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois :

1. Le cannabis est souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu
 2. Désir persistant, ou efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation de cannabis
 3. Beaucoup de temps passé pour obtenir du cannabis, à utiliser le produit ou à récupérer de ses effets
 4. *Craving*, ou désir irrésistible de consommer du cannabis
 5. Difficultés à remplir ses obligations professionnelles, scolaires ou familiales à cause de la consommation répétée de cannabis
 6. Utilisation de cannabis poursuivie malgré des problèmes relationnels ou sociaux persistants ou récurrents susceptibles d'avoir été causé ou exacerbé par le cannabis
 7. Activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de cannabis
 8. Consommation répétée de cannabis dans des situations potentiellement dangereuses
 9. Utilisation de cannabis poursuivie malgré des problèmes psychologiques ou physiques persistants ou récurrents susceptibles d'avoir été causés ou exacerbés par la substance
 10. Tolérance, définie par l'un des symptômes :
 - a. Besoin de quantités notablement plus fortes de cannabis pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré
 - b. Effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même quantité de cannabis
 11. Manifestations de sevrage :
 - a. Syndrome de sevrage spécifique au cannabis
 - b. Le cannabis est pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage
 - Troubles liés à la consommation de cannabis de sévérité légère : présence de 2 à 3 symptômes
 - Troubles liés à la consommation de cannabis de sévérité moyenne : présence de 4 à 5 symptômes
 - Troubles liés à la consommation de cannabis sévères : présence de 6 symptômes ou plus
-

TABLEAU 2. — Critères DSM-5 de sevrage au cannabis

-
- A. Arrêt d'une utilisation de cannabis massive et prolongée
- B. Au moins 3 des manifestations suivantes se développant dans les sept jours suivant l'arrêt :
1. Irritabilité, colère ou agressivité
 2. Nervosité ou anxiété
 3. Troubles du sommeil (insomnie, rêves déplaisants)
 4. Appétit diminué ou perte de poids
 5. Agitation
 6. Humeur dépressive
 7. Au moins un des symptômes physiques suivants, entraînant une souffrance cliniquement significative : douleurs abdominales, tremblements, sueurs, fièvre, frissons, céphalées
- C. Les symptômes causent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel.
- D. Ces symptômes ne sont pas dus à une affection médicale générale ou à un autre trouble mental.
-

par exemple, l'impression d'être surveillé ou épié, l'impression qu'on lit dans leurs pensées, la suspicion à l'égard des personnes de l'entourage (« effet parano ») [1, 25, 30]. Deux études chez des volontaires sains, évaluant les effets du Δ -9-THC, administré par voie intraveineuse en double aveugle contre placebo ont retrouvé que le Δ -9-THC induisait des symptômes psychotiques positifs, confirmant les données des études cliniques [6, 7]. Ils peuvent être plus fréquents chez les sujets dépendants [1]. Les symptômes psychotiques induits par la consommation de cannabis apparaissent une heure à une heure 30 après le début de la consommation, diminuent après deux à quatre heures et disparaissent spontanément dans les 12 à 24 heures, exceptionnellement sur des durées plus longues [1, 6, 30]. Les autres symptômes induits par la consommation de cannabis sont plus rares : sensations de dépersonnalisation/déréalisation, désorganisation conceptuelle, illusions (perceptions déformées), hallucinations, en particulier visuelles).

Lorsque les effets psychotomimétiques durent plusieurs jours ou plusieurs semaines, ils correspondent aux « troubles psychotiques induits par le cannabis » décrits dans les classifications internationales (au maximum un mois dans le DSM-IV et six mois dans la CIM-10), appelés auparavant pharmacopsychoses. Au-delà, les troubles psychotiques induits par le cannabis sont difficiles à distinguer d'un processus de schizophrénie débutante, beaucoup de signes cliniques étant communs aux deux types de troubles.

Troubles psychiatriques induits par une consommation régulière

Troubles dépressifs

Les relations entre consommation de cannabis et dépression sont moins nettes qu'avec les troubles cognitifs. Certaines études, comme l'*Epidemiologic Catchment Area* (ECA, OR = 4,49), la *National Comorbidity Survey* (NCS, OR = 1,6), la *Christchurch Health and Development Study* (OR = 1,4), la *Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study* (NEMESIS, OR = 1,62), l'*Adolescent Health Study* (OR = 1,10) ont retrouvé une association entre consommation de cannabis et augmentation de la fréquence ultérieure de troubles dépressifs [1]. La dépression associée à la consommation de cannabis pourrait être liée aux échecs scolaires et professionnels et aux difficultés légales liées à la consommation, ainsi qu'à des facteurs génétiques communs qui restent à explorer [31].

Toutefois, d'autres études, notamment une étude longitudinale sur plus de 50 000 conscrits suédois suivis pendant 35 ans, la *Dunedin Study*, la *Young in Norway Longitudinal Study*, n'ont pas retrouvé d'augmentation du risque de dépression par la consommation de cannabis [1]. Une méta-analyse n'a pas pu conclure en raison de la trop grande hétérogénéité des études et de trop nombreuses études avec de faibles effectifs, ne permettant pas des comparaisons [32]. L'augmentation du risque de dépression par le cannabis semble survenir chez les plus gros consommateurs et/ou ceux qui ont débuté la consommation précocement.

Troubles anxieux

Certaines études longitudinales, menées en population générale, mais pas toutes, ont retrouvé que la consommation de cannabis était associée à une plus grande fréquence de troubles anxieux, en particulier d'attaques de panique, qui persistaient après prise en considération de facteurs confondants, consommation d'alcool et d'autres drogues notamment [1]. Le risque était majoré chez les plus gros consommateurs. Cependant, l'effet était modeste dans ces études, et deux revues de la littérature ont conclu que le risque n'était pas définitivement établi [1]. Les troubles anxieux semblent plutôt préexister, en particulier les troubles d'anxiété sociale d'après l'étude NESARC [33].

Syndrome amotivationnel

Le syndrome amotivationnel des fumeurs réguliers de cannabis est caractérisé par l'anhédonie, le désintérêt, le détachement émotionnel, la perte de l'initiative, l'apragmatisme, la passivité, l'apathie, l'appauvrissement intellectuel et le retrait social [29]. Il peut persister quelques semaines après le sevrage et régresse ensuite spontanément. Peu d'études ont évalué ce syndrome de façon systématique. Certains auteurs attribuent cette symptomatologie à une imprégnation continue par le cannabis [6].

Le cannabis, facteur de risque de troubles psychotiques

Neuf études longitudinales et deux méta-analyses ont montré que les sujets qui avaient fumé du cannabis avaient environ deux fois plus de risque de présenter ultérieurement des troubles psychotiques que les non consommateurs [32, 34]. Dans la méta-analyse de Moore et al. [32], le risque global était faible, mais significatif (OR=1,41 ; IC 95 % [1,20-1,65]). Cependant, les études ne définissent pas toujours précisément la nature des troubles psychotiques, n'utilisent pas toujours des entretiens structurés ou les critères diagnostiques des classifications internationales. L'augmentation du risque de troubles psychotiques après consommation de cannabis est influencée par plusieurs facteurs :

Consommation avant l'âge de 15 ans

La précocité de la consommation à l'adolescence, période de vulnérabilité cérébrale, pourrait être le principal facteur de risque de survenue de troubles psychotiques après consommation de cannabis, comme l'ont montré la *Survey of High Impact Psychosis* [35] et la *Dunedin Study* (risque de troubles schizophréniformes à l'âge de 26 ans plus important chez les sujets ayant consommé avant l'âge de 15 ans (OR=3,12) par rapport aux sujets ayant commencé après 18 ans (OR=1,42) [36].

Effet-dose

L'effet est clairement dose-dépendant : dans l'étude longitudinale suédoise, le risque de survenue de troubles schizophréniques était 6,7 plus important chez les sujets qui avaient consommé du cannabis au moins 50 fois, alors qu'il était de 1,9 pour ceux qui avaient consommé moins de 10 fois, par rapport aux sujets abstinents [37].

Taux de cannabinoïdes

Le Δ -9-THC a des effets psychotomimétiques marqués, alors que le cannabidiol a des effets limitant ceux du Δ -9-THC [25] et peut-être des propriétés antipsychotiques. Les taux de Δ -9-THC varient selon les provenances du cannabis et ont augmenté depuis 2007, passant de 10 % à 12 % en 2013 pour la résine et de 6-10 % à 11 % pour l'herbe [38]. Le cannabis contenant de faibles taux de cannabidiol induit plus d'effets psychotomimétiques [1].

Sujets prédisposés

Dans les études épidémiologiques longitudinales *Nemesis* [39], *Dunedin Study* [36] et *Early Developmental Stages of Psychopathology Study* [34]. L'existence d'une prédisposition à la schizophrénie, notamment les antécédents familiaux de troubles psychotiques, les traits de personnalité schizotypique, voire les symptômes psychotiques subcliniques préexistants, augmentaient le risque de transition vers des troubles schizophréniques après consommation de cannabis.

Facteurs génétiques

Dans la *Dunedin Study*, les sujets porteurs de l'allèle val-val de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) qui avaient consommé du cannabis avaient un risque 10 fois plus élevé de présenter des troubles psychotiques que les porteurs de l'allèle met-met [40]. Cependant, ce résultat n'a pas toujours été répliqué et d'autres facteurs génétiques modulant les effets psychotomimétiques ont été suggérés, comme un polymorphisme d'ATK1, kinase impliquée dans la signalisation dopaminergique [1] ou, en population étudiante, certains variants du récepteur CB1 [41].

Autres facteurs environnementaux

La présence concomitante d'autres facteurs environnementaux : abus sexuels dans l'enfance, isolement social, parents issus de l'immigration, augmente également le risque [1].

La grande majorité des consommateurs de cannabis a donc un risque faible, mais réel de troubles schizophréniques ultérieurs. Hickman *et al.* ont calculé que le nombre de sujets consommant du cannabis qu'il faudrait prévenir pour éviter un cas de schizophrénie était estimé à 2 800 (IC 90 % [2 018-4 530]) dans la tranche d'âge 20-24 ans et à 4 700 (IC 90 % [3 114-8 416]) dans la tranche d'âge 35-39 ans [42].

Le cannabis, facteur précipitant des troubles schizophréniques

Le lien entre cannabis et schizophrénie est probablement bidirectionnel. Les patients souffrant de troubles psychotiques sont plus souvent consommateurs de cannabis, mais ils sont aussi plus sensibles aux effets du cannabis. Chez les patients schizophrènes, la consommation de cannabis est associée à une survenue plus précoce d'environ deux ans et demi des troubles schizophréniques par rapport aux patients schizophrènes n'ayant jamais consommé, ce qui va dans le sens de l'hypothèse d'un effet précipitant du cannabis dans la schizophrénie [43, 44]. En outre, certains patients schizophrènes présentant une sensibilité aux effets psychotomimétiques du cannabis (début des troubles dans un contexte de consommation de cannabis ou effets psychotomimétiques marqués lors des consommations) ont un âge de début des troubles psychotiques plus précoce, un âge de consommation plus précoce et des antécédents familiaux de schizophrénie plus fréquents [45].

Bases biologiques d'un éventuel lien entre cannabis et schizophrénie

L'initiation à la consommation de cannabis se fait principalement à l'adolescence (l'âge moyen du début de la consommation est de 15 ans), période de maturation cérébrale [46]. Il existe à cet âge dans l'ensemble du cerveau, une croissance de la substance blanche en rapport avec une myélinisation accrue des connexions inter-hémisphériques et cortico-sous-corticales et une diminution de la substance grise corticale et sous-corticale en rapport avec le phénomène d'élagage synaptique (30 000 synapses disparaissent par seconde durant l'adolescence) [1].

Le rôle du système endocannabinoïde, bien établi dans le développement cérébral au cours de la période gestationnelle, notamment dans les processus impliquant la prolifération et la différenciation des cellules souches, la migration neuronale, la guidance axonale, le positionnement des interneurons corticaux, joue également un rôle à l'adolescence [46, 47]. Le système endocannabinoïde module la libération de plusieurs neurotransmetteurs (GABA, glutamate, catécholamines et monoamines), suggérant qu'il s'agit d'un mécanisme général d'ajustement de l'activité neuronale [48].

Les effets cérébraux du cannabis sont liés à l'interaction du delta-9-tétrahydrocannabinol (Δ -9-THC, principal principe actif du cannabis) sur les CB1, particulièrement concentrés dans l'hippocampe, le cervelet, le cortex frontal, le striatum, les ganglions de la base et l'amygdale [48]. La consommation des cannabinoïdes exogènes pourrait interférer avec la maturation du cerveau à l'adolescence par compétition avec les endocannabinoïdes.

Les études chez l'animal ont montré comment le cannabis, en perturbant la régulation endocannabinoïde, modifie la régulation des systèmes glutamatergiques et dopaminergiques et comment l'exposition au cours de l'adolescence perturbait la maturation cérébrale [4, 47]. Elles ont aussi montré que l'adolescence est non seulement une période critique pour l'induction d'effets cognitifs persistant à long terme du cannabis, du Δ -9-THC ou d'agonistes cannabinoïdes synthétiques (CP55,940 ou WIN 55,212-2), mais également une période de vulnérabilité pour l'induction de caractéristiques considérées comme marqueurs de modèles pour la schizophrénie : symptômes positifs (hyperactivité, déficit du filtrage sensoriel), symptômes négatifs (anhédonie, altérations des interactions sociales) et cognitifs (altérations de l'attention, de la mémoire de travail).

Les liens entre systèmes cannabinoïdes et dopaminergiques sont étroits. Le système cannabinoïde est un modulateur activité-dépendant de la transmission dopaminergique, mécanisme particulièrement important dans le cadre des addictions (la dopamine étant le neurotransmetteur du « circuit de la récompense ») mais également dans celui des troubles psychotiques induits par le cannabis [4]. Certains auteurs ont suggéré l'existence de phénomènes de sensibilisation liés à une vulnérabilité génétique ou développementale [1]. Ces données permettent d'apporter une plausibilité biologique à l'association entre consommation précoce de cannabis et risque de psychoses [4, 47].

Vulnérabilité des patients souffrant de troubles psychiatriques sévères

Chez les patients souffrant de schizophrénie, l'abus et la dépendance au cannabis sont fréquents, 23 à 27 % sur la vie entière, 11 à 16 % au moment où les études ont été réalisées, d'après deux méta-analyses [49, 50]. Chez les patients souffrant de troubles bipolaires, la fréquence de la dépendance au cannabis est également élevée, 29 % et 38 % dans deux populations américaines (n = 471 et n = 714) [51, 52], 14 % dans une étude française (n = 480) [52].

Chez les patients souffrant de schizophrénie, la consommation de cannabis aggrave la symptomatologie délirante, hallucinatoire et de désorganisation. Elle aggrave aussi l'évolution à long terme : hospitalisations plus fréquentes, faible observance au traitement, violence, désinsertion sociale [29]. Dans cette population, une exposition chronique prolongée au cannabis est associée à des troubles attentionnels et un déclin cognitif global plus marqués [53], ainsi qu'à une diminution du volume de certaines régions cérébrales riches en récepteurs CB1, notamment les cortex préfrontaux dorsolatéraux et cingulaires [53]. La consommation de cannabis est également délétère chez les patients bipolaires. Les patients bipolaires ont en particulier une moins bonne observance aux traitements et une symptomatologie thymique plus sévère que les non consommateurs [1].

Troubles neurologiques induits par une consommation régulière de cannabis

Plusieurs études récentes ont suggéré que la consommation de cannabis pouvait favoriser la survenue d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) par angiopathie cérébrale. Dans une étude cas-témoins, les sujets présentant un AVC avaient plus fréquemment des analyses toxicologiques urinaires positives au cannabis par rapport à des sujets témoins (OR = 2,30) [1]. Par ailleurs, la consommation régulière de cannabis peut induire des signes neurologiques mineurs [54].

CONCLUSIONS

Les troubles induits par la consommation de cannabis les plus fréquents sont des troubles cognitifs, notamment des troubles de l'attention, de la mémoire et des fonctions exécutives. Ces troubles favorisent ou aggravent l'échec scolaire et universitaire préexistant. Ils ont tendance à disparaître dans le mois suivant l'arrêt de la consommation, mais des troubles de planification et de prise de décision, voire une baisse du QI peuvent persister au-delà, particulièrement chez les sujets qui ont débuté leur consommation avant l'âge de 18 ans. La dépendance, dont la fréquence vie entière est d'environ 1 %, survient en moyenne vers l'âge de 19 ans. Conséquence beaucoup plus rare, mais grave, la consommation de cannabis peut favoriser la survenue de troubles psychotiques, en particulier les troubles schizophréniques, notamment chez des sujets prédisposés.

Les risques de troubles cognitifs, de dépendance et d'effets psychotomimétiques sont augmentés avec la précocité de la consommation, en particulier avant l'âge de 15 ans, les doses, la fréquence de la consommation, la durée d'exposition. Les cannabinoïdes exogènes interfèrent avec les processus de maturation cérébrale à l'adolescence, en particulier sur le développement des neurones et la modulation d'autres neurotransmetteurs.

RÉFÉRENCES

- [1] Conduites addictives chez les adolescents. Usages, prévention et accompagnement. Rapport du groupe d'experts coordonné par le Pôle Expertises Collectives de l'Inserm à la demande de la Mildeca. Paris : Les éditions INSERM, 2014, 482 p.
- [2] Dervaux A, Krebs M-O, Laqueille X. Anxiety and depressive symptoms or disorders in patients with cannabis dependence without major psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacology*. 2011;21 (Suppl. 3):S578-79.
- [3] Crean RD, Crane NA, Mason BJ. An evidence based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions. *J Addict Med*. 2011;5(1):1-8.
- [4] Rubino T, Parolaro D. Cannabis abuse in adolescence and the risk of psychosis: A brief review of the preclinical evidence. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014;52:41-4.
- [5] Renard J, Krebs MO, Jay TM, Le Pen G. Long-term cognitive impairments induced by chronic cannabinoid exposure during adolescence in rats: a strain comparison. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;225(4):781-90.
- [6] D'Souza DC, Sewell RA, Ranganathan M. Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;259:413-31.
- [7] Morrison PD, Zois V, McKeown DA, Lee TD, Holt DW, Powell JF, Kapur S, Murray RM. The acute effects of synthetic intravenous Delta9-tetrahydrocannabinol on psychosis, mood and cognitive functioning. *Psychol Med*. 2009;39(10):1607-16.
- [8] Solowij N, Yucel M, Lorenzetti V, Lubman D. Does cannabis cause lasting brain damage?. In D. Castle, R.M. Murray & D. Cyril. D'Souza (Eds.), *Marijuana and Madness 2012* (pp. 103-113). Cambridge: Cambridge University Press.
- [9] Schweinsburg AD, Brown SA, Tapert SF. The influence of marijuana use on neurocognitive functioning in adolescents. *Curr Drug Abuse Rev*. 2008;1(1):99-111.
- [10] Morgan CJ, Schafer G, Freeman TP, Curran HV. Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study: naturalistic study. *Br J Psychiatry*. 2010;197(4):285-90.
- [11] Bolla KI, Brown K, Eldreth D, Tate K, Cadet JL. Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology*. 2002;59(9):1337-43.
- [12] Pattij T, Wiskerke J, Schoffelmeer AN. Cannabinoid modulation of executive functions. *Eur J Pharmacol*. 2008;585(2-3):458-63.
- [13] Montgomery C, Seddon AL, Fisk JE, Murphy PN, Jansari A. Cannabis-related deficits in real-world memory. *Hum Psychopharmacol*. 2012;27(2):217-25.
- [14] Grant JE, Chamberlain SR, Schreiber L, Odlaug BL. Neuropsychological deficits associated with cannabis use in young adults. *Drug Alcohol Depend*. 2012;121(1-2):159-62.
- [15] Fontes MA, Bolla KI, Cunha PJ, Almeida PP, Jungerman F, Laranjeira RR et al. Cannabis use before age 15 and subsequent executive functioning. *Br J Psychiatry*. 2011;198:442-7.
- [16] Crane NA, Schuster RM, Fusar-Poli P, Gonzalez R. Effects of cannabis on neurocognitive functioning: recent advances, neurodevelopmental influences, and sex differences. *Neuropsychol Rev*. 2013;23(2):117-37.
- [17] Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R, Keefe RS, et al. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109(40):E2657-64.

- [18] Rocchetti M, Crescini A, Borgwardt S, Caverzasi E, Politi P, Atakan Z, Paolo Fusar-Poli P. Is cannabis neurotoxic for the healthy brain? A meta-analytical review of structural brain alterations in non-psychotic users. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2013;67(7):483-92.
- [19] Yücel M, Solowij N, Respondek C, Whittle S, Fornito A, Pantelis C, Lubman DI. Regional Brain abnormalities associated with long-term heavy cannabis use. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65:694-701.
- [20] Horwood LJ, Fergusson DM, Hayatbakhsh MR, Najman JM, Coffey C, Patton GC, et al. Cannabis use and educational achievement: findings from three Australasian cohort studies. *Drug Alcohol Depend.* 2010;110(3):247-53.
- [21] Schreiner AM, Dunn ME. Residual effects of cannabis use on neurocognitive performance after prolonged abstinence: a meta-analysis. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2012;20(5):420-9.
- [22] Tait RJ, Mackinnon A, Christensen H. Cannabis use and cognitive function: 8-year trajectory in a young adult cohort. *Addiction.* 2011;106(12):2195-203.
- [23] Budney AJ, Hughes JR, Moore BA, Vandrey R. Review of the validity and significance of cannabis withdrawal syndrome. *Am J Psychiatry.* 2004;161:1967-77.
- [24] Levin KH., Copersino ML., Heishman SJ, Liu F, Kelly DL, Boggs DL, Gorelick DA. Cannabis withdrawal symptoms in non-treatment-seeking adult cannabis smokers. *Drug Alcohol Depend.* 2010;111:120-7.
- [25] Dervaux A, Laqueille X. Cannabis : usage et dépendance. *Presse Med.* 2012;41:1233-40.
- [26] Chen CY, O'Brien MS, Anthony JC. Who becomes cannabis dependent soon after onset of use? Epidemiological evidence from the United States: 2000-2001. *Drug Alcohol Depend.* 2005;79:11-22.
- [27] Stinson FS, Ruan WJ, Pickering R, Grant BF. Cannabis use disorders in the USA: prevalence, correlates and co-morbidity. *Psychol Med.* 2006;36:1447-60.
- [28] Legleye S, Piontek D, Kraus L. Psychometric properties of the Cannabis Abuse Screening Test (CAST) in a French sample of adolescents. *Drug Alcohol Depend.* 2011;113(2-3):229-35.
- [29] Laqueille X, Dervaux A. Cannabis et troubles schizophréniques. In Reynaud M, Benyamina A, editors. *Addiction au cannabis.* Paris : Flammarion 2009. p. 63-70.
- [30] Morvan Y, Rouvier J, Olié JP, Lôo H, Krebs MO. Student's use of illicit drugs: a survey in a preventive health service. *Encephale.* 2009;35 Suppl 6:S202-8.
- [31] Marmorstein NR, Iacono WG. Explaining associations between cannabis use disorders in adolescence and later major depression: a test of the psychosocial failure model. *Addict Behav.* 2011;36:773-6.
- [32] Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, Lewis G. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet.* 2007;370:319-28.
- [33] Buckner JD, Heimberg RG, Schneier FR, Liu SM, Wang S, Blanco C. The relationship between cannabis use disorders and social anxiety disorder in the National Epidemiological Study of Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug Alcohol Depend.* 2012;124(1-2):128-34.
- [34] Henquet C, Murray R, Linszen D, van Os J. The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophr Bull.* 2005;31:608-12.
- [35] McGrath J, Welham J, Scott J, et al. Association between cannabis use and psychosis-related outcomes using sibling pair analysis in a cohort of young adults. *Arch Gen Psychiatry.* 2010; 67:440-7.
- [36] Arseneault L, Cannon M, Poulton R, et al. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ.* 2002;325:1212-3.

- [37] Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ*. 2002 ; 325(7374):1199.
- [38] OFDT (OBSERVATOIRE FRANÇAIS DES DROGUES ET TOXICOMANIES). Drogues, Chiffres clés, 5^e édition. OFDT, Juin 2013. Disponible sur : <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/dcc2013.pdf>
- [39] Van Os J, Bak M, Hanssen M Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis : a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiology*. 2002;156:319-327.
- [40] Caspi A, Moffitt TE, Cannon M *et al*. 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. *Biol Psychiatry*. 2005;57:1117-27.
- [41] Krebs MO, Morvan Y, Jay T, Gaillard R, Kebir O. Psychotomimetic effects at initiation of cannabis use are associated with cannabinoid receptor 1 (CNR1) variants in healthy students. *Mol Psychiatry*. 2014;19(4):402-3.
- [42] Hickman M, Vickerman P, Macleod J, Lewis G, Zammit S, Kirkbride J, *et al*. If cannabis caused schizophrenia-how many cannabis users may need to be prevented in order to prevent one case of schizophrenia? England and Wales calculations. *Addiction*. 2009;104(11):1856-61.
- [43] Large M, Sharma S, Compton MT, Slade T, Nielssen O. Cannabis Use and Earlier Onset of Psychosis: A Systematic Meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:555-61.
- [44] Dervaux A, Krebs M-O, Laqueille X. Is cannabis responsible for early onset psychotic illnesses? *Neuropsychiatry*. 2011;1(3): 203-7.
- [45] Goldberger C, Dervaux A, Gourion D, Bourdel MC, Laqueille X, Lôo H, Krebs MO. Variable individual sensitivity to cannabis among patients with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13:1145-54.
- [46] Malone DT, Hill MN, Rubino T. Adolescent cannabis use and psychosis: epidemiology and neurodevelopmental models. *Br J Pharmacol*. 2010;160(3):511-22.
- [47] Bossong MG, Jansma JM, van Hell HH, Jager G, Oudman E, Saliassi E, *et al*. Effects of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol on Human Working Memory Function. *Biol Psychiatry*. 2012; 71(8):693-9.
- [48] Häring M, Guggenhuber S, Lutz B. Neuronal populations mediating the effects of endocannabinoids on stress and emotionality. *Neuroscience*. 2012;204:145-158.
- [49] Green B, Young R, Kavanagh D. Cannabis use and misuse prevalence among people with psychosis. *Br J Psychiatry*. 2005;187:306-13.
- [50] Koskinen J, Löhönen J, Koponen H, Isohanni M, Miettunen J. Rate of cannabis use disorders in clinical samples of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2010;36:1115-30.
- [51] Agrawal A, Nurnberger JI JR, Lynskey MT. The Bipolar Genome Study. Cannabis involvement in individuals with bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2011;185:459-461
- [52] Etain B, Lajnef M, Bellivier F, Mathieu F, Raust A, *et coll*. Clinical expression of bipolar disorder type I as a function of age and polarity at onset: convergent findings in samples from France and the United States. *J Clin Psychiatry*. 2012;73:e561-e566.
- [53] Rais M, van Haren NE, Cahn W, Schnack HG, Lepage C, Collins L, Evans AC, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Cannabis use and progressive cortical thickness loss in areas rich in CB1 receptors during the first five years of schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2010; 20:855-65.
- [54] Dervaux A, Bourdel MC, Laqueille X, Krebs MO. Neurological soft signs in non-psychotic patients with cannabis dependence. *Addict Biol*. 2013;18(2):214-21.

DISCUSSION

M. Yvan TOUITOU

Existe-t-il un modèle animal de schizophrénie ? L'administration de cannabinoïdes à un animal de laboratoire peut-elle induire des risques de schizophrénie ?

Les modèles animaux de schizophrénie peuvent être focalisés sur des anomalies associées à la schizophrénie chez l'Homme telles que des anomalies de la locomotion, des anomalies cognitives, des altérations du filtrage sensoriel (*prepulse inhibition*, caractéristique associée à la schizophrénie chez l'Homme) et des altérations des interactions sociales. Des agents pharmacologiques tels que les amphétamines ou la kétamine, pouvant induire des comportements proches de ceux rencontrés dans les troubles psychotiques, ont été utilisés comme modèles animaux de schizophrénie.

Les études chez l'animal ont retrouvé que l'exposition au Δ -9-THC et aux cannabinoïdes synthétiques durant l'adolescence chez le rat ou la souris, pouvait induire des caractéristiques considérées comme marqueurs de modèles pour la schizophrénie : symptômes positifs (hyperactivité, déficit du filtrage sensoriel), symptômes négatifs (anhédonie, altération des interactions sociales) et cognitifs (altération de l'attention, de la mémoire de travail) [1]. Par exemple, une étude de l'unité INSERM U894 de l'Hôpital Sainte-Anne, a retrouvé que l'administration de Δ -9-THC chez des rats pendant l'adolescence entraînait des altérations de la mémoire à court terme et de la mémoire de travail spatiale, anomalies retrouvées, entre autres, dans la schizophrénie. En outre, ces anomalies persistaient à l'âge adulte, après l'arrêt de l'exposition [2].

RÉFÉRENCES

- [1] Rubino T, Parolaro D. Cannabis abuse in adolescence and the risk of psychosis: A brief review of the preclinical evidence. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014;52:41-4.
- [2] Renard J, Krebs MO, Jay TM, Le Pen G. Long-term cognitive impairments induced by chronic cannabinoid exposure during adolescence in rats: a strain comparison. *Psychopharmacology*. 2013;225(4):781-90.

M. Henri LOÔ

Dans les années 1970, nous avons avec le Professeur Pierre Deniker, décrit les pharmacopsychoses que nous avons définies comme des psychoses créées, révélées, aggravées ou accélérées par la consommation de toxiques.

N'y-a-t-il pas lieu d'évoquer parmi les nombreux symptômes de l'ivresse cannabique le sentiment d'étrangeté, prélude à la dépersonnalisation qui me semble être relativement constant ?

Vous avez judicieusement insisté sur les troubles cognitifs, leur gravité et mis en exergue l'importance de l'âge de début dans la gravité des troubles cognitifs et dans leurs difficultés à régresser après l'arrêt de l'intoxication. N'y-a-t-il pas lieu d'évoquer également les substances éventuellement associées comme l'alcool par exemple, qui pourrait aggraver les troubles cognitifs et freiner leur récupération après abstinence ?

Le sentiment d'étrangeté, effectivement fréquemment rencontré en clinique, est un symptôme peu formalisé dans les échelles d'évaluation. Celles-ci, majoritairement anglo-saxonnes, peuvent utiliser un terme proche, la perplexité.

La consommation d'alcool, connue pour ses effets délétères sur les fonctions cognitives, est en effet fréquemment associée à la consommation de cannabis. Dans une étude que nous avons réalisée à l'Hôpital Sainte-Anne, 25 % des patients demandeurs de soins pour abus ou dépendance au cannabis ont présenté au cours de leur vie un abus/dépendance à l'alcool [1]. La consommation d'alcool potentialise les effets délétères du cannabis sur les processus cognitifs.

RÉFÉRENCE

- [1] Dervaux A, Krebs MO, Laqueille X. Alcohol use disorders in patients seeking treatment for cannabis dependence: clinical characteristics. Alcohol Alcohol 2013;48 (suppl 1): i40.

M. Jean-Jacques HAUW

Le risque de schizophrénie, ou de survenue plus précoce de cette affection, dépend, selon toute probabilité, de facteurs génétiques, sans doute multigéniques. Sait-on les gènes en cause ? Y a-t-il des études actuellement en cours sur ce sujet ?

De nombreuses études d'épidémiologie génétique ont clairement montré l'implication de facteurs génétiques dans la schizophrénie. Les facteurs génétiques sont effectivement multigéniques. Cependant, leur identification précise est difficile en raison de leur mode de transmission complexe et à l'hétérogénéité phénotypique.

De nombreuses études sont en cours. Par exemple, une étude récente de *genome-wide association* (GWAS) du *Psychiatric Genomic Consortium* (PGC), regroupant 500 investigateurs, parue dans *Nature*, a mis en évidence 108 locus associés à la schizophrénie (n=36 989 cas et 113 075 sujets témoins). Les gènes impliqués correspondent à certains récepteurs dopaminergiques DRD2 (déjà connus), certains neurotransmetteurs tels que le glutamate, à l'apprentissage et la mémoire, à certains processus immunitaires et aux processus contrôlant les flux de calcium intra et extra-cellulaires. D'autres études ont suggéré l'influence des gènes codant la neuréguline, du gène DISC1 impliqué dans le neurodéveloppement et celui de la Catechol-O-Méthyltransferase (COMT).

RÉFÉRENCE

- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014;511(7510):421-7.

M. Guy DIRHEIMER

La plupart des consommateurs de chanvre fument des cigarettes de tabac, auxquelles est ajoutée de la résine ou de l'huile de cannabis. Est-ce que la dépendance bien connue de la cigarette de tabac se surajoute à la dépendance au cannabis ?

La dépendance tabagique est effectivement presque toujours retrouvée chez les patients dépendants au cannabis. Il est nécessaire d'en tenir compte lors de l'arrêt de la consommation de cannabis, en raison de la coexistence de symptômes de sevrage au cannabis et de sevrage tabagique.

M. Christian NEZELOF

Qu'en est-il des cultivateurs de cannabis ?

Ils sont de plus en plus fréquents. Ils trouvent facilement sur Internet les moyens de produire à domicile des variétés de chanvre riches en THC (graines, luminosité, hygrométrie).

M. Francis GALIBERT

Peut-on parler, comme dans le cas du tabac, de consommation ou d'intoxication passive ?

Oui, d'ailleurs, après intoxication passive chez des non-fumeurs de cannabis, les analyses toxicologiques urinaires à la recherche de THC peuvent rester positives durant 24 à 48 heures.

