

Dr ZAMMIT. - Nous avons beaucoup entendu parler aujourd'hui d'une étude à laquelle j'ai participé portant sur la relation entre l'usage du cannabis et le risque de développer une schizophrénie.

Vous avez déjà entendu à quelques reprises ce matin des éléments sur la schizophrénie. Tout d'abord, il s'agit d'un trouble dont l'incidence est d'environ 1%. Il est caractérisé par l'existence de symptômes psychotiques, comprenant notamment des hallucinations. Ainsi, quelqu'un souffrant de ce trouble peut-il croire qu'il est espionné, il s'agit d'un délire ou d'hallucinations, les patients ont par exemple des visions dans le cadre d'hallucinations visuelles.

Ces symptômes psychotiques peuvent cependant apparaître dans d'autres pathologies également regroupées sous le nom de psychoses, toutefois, tout ce qui affecte le fonctionnement du cerveau, toute maladie, toute ingestion de substances toxiques peuvent entraîner des symptômes de type psychotique.

La définition que nous retiendrons de la schizophrénie est celle d'une maladie chronique, dont les symptômes sont présents pendant au moins six mois. Il existe le plus souvent des rechutes tout au long de la vie de ces patients.

Avant de me concentrer sur la schizophrénie, je vais évoquer avec vous la relation existant entre le cannabis et les psychoses.

Ainsi, lors des expériences en laboratoire, lorsque des doses moyennes ou élevées de THC sont injectées, on constate que cela peut causer une psychose toxique. Il n'y a pas uniquement dans ce cas des hallucinations ou des délires mais également des problèmes de confusion, d'orientation. Bien souvent, la récupération est complète après quelques heures. Il s'agit d'une crise assez rapide.

On pense également que le cannabis consommé peut probablement causer une crise psychotique aiguë et passagère sous la forme de symptômes psychotiques (délire, hallucinations). Bien souvent, quand les doses de cannabis ingérées sont assez élevées, c'est ce que l'on constate en pratique clinique. La récupération peut avoir lieu quelques jours après la consommation de cannabis.

Il est beaucoup plus difficile d'établir si le cannabis peut causer des maladies chroniques telles que la schizophrénie qui persisteraient après tout arrêt d'une consommation de cannabis. Après le début de la schizophrénie, le cannabis exacerbe les symptômes psychotiques et augmente le risque de rechute mais la question demeure de savoir si le cannabis est réellement un facteur de risque de développement de la schizophrénie.

Je commencerai par la première étude, une étude faite par Monsieur ANDREASON de Suède et son équipe. Il s'agit de l'étude d'une cohorte de conscrits de 50000 hommes âgés de 18 ans. Ils ont été suivis pendant 13 ans. Lors de la conscription, ils ont eu un entretien mené par des psychologues et des psychiatres.

L'équipe de Monsieur ANDREASON a montré que ceux qui avaient consommé du cannabis plus de cinquante fois à l'âge de 18 ans développaient davantage la schizophrénie.

De nombreuses critiques ont été formulées à l'égard de cette étude. Tout d'abord l'effet d'autres drogues telles que les amphétamines, fréquemment consommées chez les consommateurs de cannabis, n'est-il pas responsable de ce résultat ? Cet aspect n'avait pas été évalué par ANDREASSON. Il était de ce fait difficile d'établir une relation claire entre usage de cannabis et la schizophrénie tant que l'on n'avait pas éclairci de point.

Nous savons également que les traits de personnalité peuvent entrer en compte et participer au développement d'une schizophrénie. Les difficultés éprouvées dans la sphère relationnelle jouent également un rôle.

Une autre question qui se posait était la suivante : est-ce que des traits de la personnalité particuliers entraînaient la consommation importante de cannabis. La surconsommation remarquée par ANDREASSON n'étant en réalité que le reflet de troubles psychopathologiques préalables. L'hypothèse d'une automédication de leur part par le cannabis a donc été avancée. Cette dernière avait lieu pendant la phase de prodromes de la maladie, période pendant laquelle préexistent des symptômes à minima pendant des mois, voire des années avant que la maladie ne s'installe.

Il était donc possible d'envisager que des personnes en train de développer une schizophrénie consomment simplement du cannabis pour alléger leur condition, pour se sentir mieux. S'il existe donc une relation entre la consommation de cannabis et la schizophrénie, il se peut que cette relation s'exprime par le fait que des traits de personnalité et d'autres facteurs augmentent le risque de l'usage de cannabis et de développer une schizophrénie. Il était aussi possible d'envisager le fait qu'un certain nombre des personnes recrutées dans l'enquête, lors de leur conscription, étaient en train de développer à bas bruit une schizophrénie

L'objectif de notre étude était donc de nous pencher sur la relation entre l'usage de cannabis et l'apparition d'une schizophrénie, tout en évaluant la consommation concomitante d'amphétamines.

La cohorte que nous avons étudié comporte 50 087 hommes âgés de 18 à 20 ans conscrits dans l'armée suédoise en 1969-70.

La procédure de conscription incluait des tests de personnalité et d'intelligence ainsi que des questionnaires portant sur la famille, le contexte social, le comportement et l'usage de substances. De plus tous les sujets conscrits étaient examinés par des psychologues et des psychiatres.

Nous avons ensuite utilisé le registre des soins hospitaliers suédois ce qui nous a permis d'identifier toutes les admissions pour schizophrénie entre 1970 et 1996. Nous sommes donc allés un peu plus loin dans le temps que l'étude d'ANDREASON. Nous nous sommes également penchés sur toutes les admissions de personnes ayant eu lieu bien après la conscription car il se peut que des personnes souffrant des prodromes de la maladie aient été admises après la conscription.

J'aimerais vous montrer la proportion de personnes dans le groupe consommant du cannabis ayant développé une schizophrénie. Nous avons divisé le suivi de notre cohorte en deux groupes. Un premier groupe qui avait déclaré une schizophrénie entre 0 et 5 ans après son incorporation et un deuxième entre 5 et 27 ans après le début de l'étude. Mes résultats se présentent sous la forme d'un Hazard ratio (HR) (ou risque relatif). Il s'agit du risque relatif de développer une schizophrénie correspondant au rapport du risque de développer une schizophrénie en cas d'usage du cannabis sur le risque de développer une schizophrénie dans le cas où il n'y a pas d'usage de drogue. Lorsque le HR=1, on considère que le risque relatif (ici associé à la consommation de cannabis) est nul. Lorsque le HR est de 2, le risque est doublé, lorsque le HR est de 0,2, il y a une réduction de 80% des risques. Nous avons également déterminé un intervalle de confiance à 95%. Il s'agit de la fourchette des valeurs entre lesquelles vous pouvez être sûr à 95% que la valeur trouvée correspond à la réalité.

Nous nous sommes donc penchés sur la relation entre l'usage du cannabis et la schizophrénie. De plus, nous avons pris en compte les traits de personnalité qui permettent une intégration sociale, le QI, ainsi que le lieu où l'enfant a été élevé, sans oublier d'identifier les comportements perturbés dans l'enfance.

Sur 50 054 sujets suivis pendant près de trente ans, 362 (0.7%) d'entre eux avaient développé une schizophrénie en 1996. Il est très difficile d'étudier quels sont les facteurs à risque de développer une schizophrénie. 11% de la cohorte a affirmé consommer du cannabis en répondant à des questionnaires qui n'étaient pas anonymes.

Ceux qui n'ont jamais consommé de drogue ont un HR de 1. Plus les personnes consomment de cannabis, plus le HR s'élève. Il était de trois par rapport au groupe témoin pour une consommation supérieure à 50 fois, vie entière. La moyenne de ce groupe est de 3,1, avec un intervalle de

confiance compris entre 1,7 et 5,5. On peut dire, si l'on prend cette borne supérieure que le risque peut être augmenté jusqu'à 5,5 fois pour cette population à plus de 50 fois déclarée de consommation de cannabis tout au long de leur vie au moment de l'incorporation.

Si l'on s'intéresse maintenant aux sujets qui ont développé une schizophrénie 5 ans et plus après la conscription, l'hypothèse de l'automédication est beaucoup moins probable. Là encore, plus la consommation de cannabis a été fréquente, plus les risques sont importants de développer une schizophrénie. Cette augmentation peut être de 2,5. La borne supérieure de l'intervalle de confiance (1.2-5.1) montre que le risque peut être multiplié jusqu'à 5,1 dans ce cas. Ces valeurs ont été ajustées vis-à-vis de nombreux paramètres qui auraient pu être considérés comme confondants. Nous nous sommes aperçus que ces ajustements n'avaient pas d'effet sur les résultats.

Je voudrais vous faire connaître plus précisément ces résultats en le comparant à un groupe qui n'a consommé du cannabis qu'une seule fois. Les effets des amphétamines sont peu probables. Si l'on étudie maintenant l'effet de la consommation de cannabis seul au moment de l'incorporation et que l'on étudie dans ce sous groupe de conscrits à n'importe quel moment de son évolution, on constate que le risque de développer une schizophrénie augmente avec la quantité consommée et que dans le groupe plus de 50 fois, l'intervalle de confiance du HR est compris entre 2.1 et 21.7, ce qui veut dire que lorsque la fréquence de consommation augmente, le risque de développer une schizophrénie augmente également d'un ratio de 6,7 en moyenne.

Pour nous résumer, nous pouvons dire que l'usage du cannabis avant 18 ans est associé à un risque accru de développement d'une schizophrénie. Il semblerait que l'effet soit dépendant de la dose ingérée. L'effet ne semble pas pouvoir être expliqué par l'usage d'autres drogues car le fait d'ajuster les résultats à l'usage d'autres drogues n'a pas eu d'effets sur les résultats. De plus, nous avons vu que l'effet de l'usage du cannabis est présent également chez les sujets qui n'ont consommé du cannabis qu'une seule fois.

Lorsque nous avons ajusté nos études aux traits de personnalité, cela n'a pas eu d'effets sur les résultats. Les comportements à risque tels que consommation d'alcool ou de tabac, les facteurs biologiques, le risque génétique ou tout paramètre associé lié à la personnalité, ne semblent pas avoir de poids spécifique sur le risque ultérieur de développer une schizophrénie.

D'autres paramètres vont dans le sens de la théorie qui veut que l'usage du cannabis augmente le risque de développer une schizophrénie. On s'aperçoit que le cannabis peut causer des symptômes psychotiques aigus. De plus, un usage du cannabis par des enfants ou des adultes augmente le risque de symptômes psychotiques une fois adultes. Je me rapporte sur ce point à l'étude longitudinale de Dunedin (Dunedin longitudinal study) et celle de NEMESIS (NEMESIS longitudinal study).

De plus, l'effet du cannabis sur les neurotransmetteurs recouvre les mêmes mécanismes biochimiques que ceux que l'on peut observer dans les cas de schizophrénie, mais nous ne savons pas encore beaucoup de choses sur cet aspect.

La critique principale sur cette étude est la suivante : pourquoi la schizophrénie n'est-elle pas plus répandue puisque l'usage du cannabis augmente ?

La réponse que nous pouvons apporter est la suivante : la schizophrénie n'est pas causée par un seul facteur de risque. Nous savons qu'il y a certaines prédispositions génétiques, de nombreux facteurs entrent en compte qui bien souvent interagissent.

Il est possible que certains facteurs de risque augmentent alors que d'autres voient leur importance diminuer. Pour le moment nous ne savons pas exactement ce qui se passe.

D'un point de vue général, l'explication la plus probable de nos résultats est que l'usage du cannabis augmente les risques de développer une schizophrénie.

Je souhaiterais faire quelques remarques qui nourriront notre discussion. Il est probable que les chiffres dont nous disposons sur l'usage des drogues sont inférieurs à la réalité. N'oublions pas que les questionnaires auxquels ont répondu les sujets n'étaient pas anonymes. Dans les années qui ont suivi, ils l'étaient, nous avons pu observer que les chiffres avaient grossi. C'est pourquoi nous pouvons dire que les chiffres dont nous disposons étaient inférieurs à la réalité, si bien que les effets sont certainement plus importants que ceux que nous suspectons.

Deuxième point, la puissance d'action du cannabis a augmenté depuis 1969. Les études qui ont été faites autrefois ne sont plus aussi pertinentes aujourd'hui car, en 1969, un joint de cannabis contenait 10 mg de THC. Aujourd'hui, on peut trouver des joints qui contiennent environ 150 mg de THC. Cela peut même aller jusqu'à 300 mg par joint. Les chiffres sont difficiles à comparer selon les années.

Même si l'usage de cannabis augmente le risque de développer une schizophrénie, les risques individuels demeurent très bas. On parle d'un risque de 1%, et si ce risque est multiplié par trois, cela ne fait que 3%. Cela veut dire que de nombreuses personnes continueront à consommer du cannabis même si elles comprennent que cela peut entraîner le développement d'une schizophrénie.

Je vais vous donner des chiffres pour la population de Grande-Bretagne. Aujourd'hui, 50% de la population adulte jeune a reconnu avoir consommé du cannabis. Cela signifie que si l'usage du cannabis augmente les risques de développer une schizophrénie de 30%, la fraction attribuable à la population ne sera de toutes façon qu'aux environs de 15% de la population.

Si l'on parvenait à éliminer le cannabis, cela signifierait qu'environ 15 des schizophrénies ne se développeraient pas.

Je voudrais remercier mes collègues, Monsieur ANDREASSON, sans oublier Monsieur ALLEBECK et le Medical Research Council qui a financé cette recherche. Je vous remercie.

Dr NUSS. -Je suis psychiatre dans le service de psychiatrie du Professeur FERRERI à Paris et suis responsable de l'unité de prise en charge des premiers épisodes de psychose et des troubles de l'humeur. Les patients dont je m'occupe sont donc majoritairement des grands adolescents et des adultes jeunes. Je travaille aussi dans l'unité INSERM U 538 du Professeur Germain TRUGNAN qui étudie diverses procédures impliquées dans les trafics membranaires des cellules épithéliales. Ma thématique de travail dans ce laboratoire s'attache à l'étude d'un des facteurs de vulnérabilité supposée à la schizophrénie, à savoir une anomalie du métabolisme lipidique membranaire. Ce travail comporte l'examen de l'hypothèse phospholipidique de la schizophrénie avec, comme paradigme d'étude, l'impact du cannabis sur le métabolisme phospholipidique membranaire du sujet sain et du sujet schizophrène.

Le rôle délétère du cannabis sur le déclenchement et/ou la pérennisation de la schizophrénie agite la communauté psychiatrique depuis de nombreuses années. Cependant, jusqu'à une date récente, le nombre insuffisant de travaux scientifiques sur les effets neurobiologiques du cannabis ainsi que des contraintes idéologiques concernant son rôle dans le déclenchement de troubles mentaux rendaient difficiles l'obtention de crédits de recherche sur cette thématique. Peut-être est-ce la raison pour laquelle les financements obtenus pour nos travaux ont été jusqu'à présent exclusivement privés. J'ai cru comprendre qu'il y aurait dans l'avenir un peu de subsides publics sur cette thématique. Je m'en réjouis et en accepte l'augure.

Le concept de vulnérabilité qui prévaut aujourd'hui en ce qui concerne la schizophrénie dégage la compréhension de cette dernière du modèle de la causalité simple, de type pasteurien, car il ne rend pas compte de son hétérogénéité clinique et biologique. Ce modèle comprend la schizophrénie comme une pathologie au déterminisme complexe et pluriel au sein duquel le cannabis pourrait jouer le rôle, parmi d'autres, de facteur précipitant.

Le modèle avec lequel nous travaillons consiste à mettre en parallèle les hypothèses actuelles les plus rigoureuses sur la connaissance des anomalies biologiques associées à la schizophrénie avec les données les plus récentes sur la neuropharmacologie du cannabis.

Notre constat est qu'il se trouve que le cannabis peut affecter, en les accentuant, certains des mécanismes physiopathologiques connus de la schizophrénie. Ce chevauchement concerne plusieurs niveaux d'hypothèse. Dans cette perspective et dans le cadre de notre travail de recherche, le cannabis altérerait encore davantage les anomalies phospholipidiques membranaires présentes chez les schizophrènes ou les sujets à risques de l'être. L'application de ces travaux fondamentaux à la clinique se situerait au niveau de la prévention secondaire. En effet, la détection de marqueurs de risques phospholipidiques chez les jeunes consommateurs de cannabis pourrait permettre d'identifier une population à risque vis-à-vis du déclenchement de la schizophrénie.

En préambule à mon exposé, il me paraît important d'indiquer d'une part que nous ne réduisons pas la schizophrénie à une maladie purement biologique et que, d'autre part, il existe plusieurs niveaux la dangerosité éventuelle du cannabis. Celui qui concerne la schizophrénie n'étant qu'un d'entre eux.

Pour la commodité de l'exposé, nous ne nous intéresserons qu'aux aspects biologiques dans la compréhension de l'étiopathogénie de la schizophrénie. Je distinguerai par ailleurs deux niveaux de dangerosité du cannabis vis-à-vis des troubles mentaux. Ils concernent des registres de nature différente. Le premier d'entre eux, que j'appellerai non spécifique, résulte du fait que la consommation de ce produit s'effectue parfois dès le jeune âge. Le deuxième registre concerne le danger que fait courir le cannabis à des populations à risque psychiatrique. Concernant le risque non spécifique (c'est-à-dire ne correspondant pas à une population présentant un risque psychopathologique particulier), la consommation précoce et constante de cannabis chez le jeune adolescent peut conduire ce dernier à un handicap fonctionnel ultérieur. Une consommation constante et significative de cannabis au début de l'adolescence entraîne souvent les adolescents vers un discret, mais sensible, fléchissement de leurs performances scolaires.

Dans un système scolaire très sélectif comme le nôtre, une légère diminution de performance modifie la trajectoire scolaire de ces jeunes, les met aussi en contact avec d'autres jeunes qu'ils n'auraient pas rencontrés aussi continûment dans leur trajectoire initiale tant au plan socioculturel, intellectuel que des repères interpersonnels.

Par ailleurs et toujours dans cette population, la diminution des initiatives liée au syndrome amotivationnel induit par le cannabis, de même que le maintien dans un groupe restreint de pairs consommateurs conduit l'adolescent à une diminution de la variété ces apprentissages sociétaux. Les adolescents que je suis en psychothérapie qui ont été de forts consommateurs de cannabis dès leur jeune âge, présentent des difficultés dans l'apprentissage des compétences sociales et langagières. Il s'agit essentiellement des compétences et des stratégies adaptatives que l'on apprend implicitement quand on fréquente, à l'occasion des multiples brassages liés aux activités de l'adolescence, des personnes de culture, de milieux différents. Les patients dont je parle n'ont souvent fréquenté qu'une seule typologie de personnes, celles qui consomment avec eux dont les codes de communication sont essentiellement du même registre. Par ailleurs, la consommation chronique de cannabis semble conduire ces adolescents à une confusion dans la discrimination de leurs émotions. Ils semblent discerner difficilement s'ils sont en colère, en manque, amers, angoissés ou dépités. La palette du nuancier affectif paraît avoir été peu expérimentée, notamment lorsqu'elle est suscitée par l'interaction avec les autres. Toute une série de compétences vis-à-vis des relations interpersonnelles, qu'on appelle les compétences sociales, semble ne pas avoir été acquise et faire défaut au moment où l'adulte jeune commence sa vie professionnelle. Cet élément peut porter préjudice à l'intégration de ces jeunes plusieurs années après leur consommation continue.

Le risque spécifique que je développerai avec vous s'adresse non pas à cette tranche d'âge jeune, soumise durablement à une consommation de cannabis, mais à une population restreinte, mal connue bien que de plus en plus explorée, à savoir des sujets jeunes, présentant un ou des facteurs de risque de développer une schizophrénie. On ne considère donc pas ici la population

dans son ensemble, mais un sous-groupe de personnes à risque pour lesquelles le cannabis serait potentiellement dangereux. Ces données ne sont donc pas extrapolables à une autre population. De nombreux travaux d'épidémiologie clinique récents publiés dans des revues référencées à haut impact factor étudient ces populations et montrent que le cannabis peut en effet précipiter et exacerber chez eux le développement d'une schizophrénie.

Je rajouterai, pour être complet en ce qui concerne les dangers du cannabis, que s'ajoute aux deux niveaux décrits plus haut un troisième pour lequel le nombre de publications scientifiques est faible bien qu'il soit à l'œuvre de façon manifeste. Je veux parler du danger résultant de l'idéologie associée à tout discours sur le cannabis. Ce produit, dans l'inconscient collectif de notre pays, semble indéfectiblement entrelacé au concept de liberté, à l'idée de jeunesse. De ce fait, toute personne déclarant que le cannabis peut être dangereux devient implicitement suspecte de s'opposer personnellement à la notion de liberté universelle et de stigmatiser la jeunesse en la réprouvant. Evoquer l'existence d'un risque concernant l'usage du cannabis équivaut ainsi à s'afficher comme réactionnaire, tendancieux, insoucieux des réalités contemporaines.

Il nous semble pourtant que dire que le cannabis est potentiellement dangereux n'est ni jeune ni vieux, c'est un fait. Cette position n'escamote pas à mes yeux le débat qui doit conduire, dans un deuxième temps à ce que, éclairée par la nature du danger qu'il comporte, notre société choisisse si elle le tolère, comme elle le fait déjà pour d'autres dangers, ou si elle continue à l'interdire. Le débat ne se déroule donc pas autour de l'innocuité versus la dangerosité du cannabis, mais davantage à propos d'un niveau tolérable ou non de danger pour une société donnée, à un moment donné de son histoire.

Mais revenons à notre propos. La présentation que je souhaite vous proposer vise à décrire les interactions neurobiologiques connues entre le cannabis et les mécanismes biologiques supposés actuellement comme étant associés à la schizophrénie. Nous verrons dans un premier temps quelques caractéristiques pharmacologiques du cannabis.

Nous nous attacherons ensuite plus longuement à l'impact biochimique du cannabis sur trois des hypothèses biologiques de la schizophrénie. A ce propos, nous explorerons tout d'abord l'impact du cannabis sur l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie. Nous envisagerons ensuite le rôle de ce toxique sur l'hypothèse cognitive de cette pathologie. Je vous précise que cette hypothèse considère que la schizophrénie peut être comprise comme une maladie du traitement de l'information cérébrale permettant une analogie entre le cerveau et un ordinateur. Dans le cadre de cette hypothèse, les travaux du Professeur PERETTI et d'autres collègues français de renom international montrent qu'il existe des troubles constants du traitement de l'information chez le schizophrène. Ces derniers sont considérés autant comme des anomalies d'état (retrouvées lorsque la maladie est en phase active) que comme (pour certains d'entre eux) des anomalies durables, pouvant aussi préexister à son apparition et notamment chez certains des sujets à risque.

Nous envisagerons enfin, et c'est le point sur lequel porte notre recherche, l'impact du cannabis sur les anomalies lipidiques des schizophrènes. Nous verrons que ces anomalies interfèrent à la fois avec la cascade inflammatoire, le métabolisme membranaire et la voie des endocannabinoïdes.

Etudes d'épidémiologie clinique concernant l'impact du cannabis sur le développement de la schizophrénie.

Les études qui analysent l'impact du cannabis sur la schizophrénie sont nombreuses.

1. Celles qui étudient cette interaction avant que le trouble n'ait débuté mettent en évidence, de façon rétrospective, le fait qu'une consommation de cannabis est retrouvée dans 43 % des premiers épisodes. *Dans notre service, 60 % des premiers épisodes sont associés à une consommation significative de cannabis.* Chez 67% de ces personnes, la consommation débute un à trois ans avant le premier épisode. Les apparentés des patients consommateurs de cannabis, avant que ces derniers ne déclarent la schizophrénie, ont un risque plus élevé de schizophrénie que la population moyenne.

2. Les études prospectives ont été abondamment illustrées aujourd'hui par la description des travaux ANDREASSON⁴ et ZAMMIT⁵. D'autres études ont évalué l'impact d'une consommation de cannabis concomitante au développement de l'épisode aigu comme celle de MILLER⁶ en Ecosse. Cette étude analyse de façon prospective une cohorte de jeunes issus de familles dont un au moins des proposants a déjà une maladie schizophrénique. Ce travail a débuté en 2001. Il montre que parmi cette population à haut risque la consommation de cannabis est significativement associée au début de la schizophrénie. Autrement dit, quand on est un sujet à risque, un des marqueurs indépendants de déclenchement est l'usage de cannabis.

Une autre étude rétrospective⁷ montre que la consommation de toxiques dans les formes débutantes de schizophrénie est deux fois plus fréquente chez les schizophrènes que chez les témoins, mais le seul produit qui apparaît comme déterminant est le cannabis au sein de la grande variété d'usages de toxiques consommés (notamment les amphétamines, l'ecstasy ou l'alcool). Ceci ne veut pas dire que ces derniers ne sont pas pour autant des facteurs aggravants.

3. Dans la pratique clinique nous savons que la consommation de cannabis, lorsque la maladie est déclarée, est un facteur de résistance thérapeutique. Nous ne savons pas encore si tous les traitements utilisés lors des épisodes aigus associés à une prise de drogue sont équivalents. Nous avons une étude en cours pour essayer de déterminer l'antipsychotique le plus adapté pour les patients en phase aiguë consommateurs de cannabis.

D'autres travaux⁸ mettent en évidence l'impact négatif du cannabis sur le cours évolutif du trouble.

Un rapide survol sur les mécanismes d'action du cannabis est nécessaire à la compréhension de son impact biologique comme facteur précipitant pour la schizophrénie.

Il existe au sein de la résine de haschich consommée de nombreuses variétés de cannabinoïdes. Les études s'attachent à la description d'un seul d'entre eux, le Δ^9 -THC dont on pense qu'il est la fraction responsable des effets psychiques du cannabis. Le Δ^9 -THC est fortement soluble dans les graisses. Le cerveau étant composé à 65% de lipides et le Δ^9 -THC passant facilement la barrière hémato-méningée, il existe une accumulation du Δ^9 -THC dans le système nerveux central. Il convient à ce propos de distinguer au niveau central l'effet aigu de la consommation de cannabis de celui induit par une consommation chronique. Le cannabis est stocké dans les tissus adipeux périphériques et possède une fixation sérique très importante, ainsi qu'une demi-vie longue. C'est la raison pour laquelle il est difficile de dépister une consommation récente. Quand nous faisons des dosages de cannabis, nous ne dosons pas uniquement la fraction récente mais aussi la fraction ancienne dont l'action délétère n'est pas identique (notamment en ce qui concerne les effets sur la conduite automobile).

Si l'on reprend maintenant les trois hypothèses mentionnées plus haut concernant les altérations biologiques de la schizophrénie et que l'on étudie sur elles l'effet du cannabis on peut facilement constater une additivité des altérations.

En ce qui concerne l'impact du cannabis sur le système dopaminergique, on peut indiquer que le cannabis et les cannabinoïdes interfèrent avec le système dopaminergique par le biais de deux mécanismes dont on ne sait pas jusqu'à quel point ils sont impliqués dans le déclenchement des épisodes aigus chez les sujets à risques.

Le premier consiste en une interaction directe du cannabis avec les terminaisons GABAergiques. Ces dernières exercent notamment leurs effets au niveau du système de récompense et du système limbique. Le cannabis entraînant une inhibition des interneurons GABA il conduit à une augmentation de l'activité des systèmes dopaminergiques qui sont sous leur contrôle. Ceci est important en ce qui nous concerne dans la mesure où il existe une augmentation de la dopamine chez les patients schizophrènes en phase aiguë indépendamment de leur usage de cannabis. Cette augmentation dopaminergique, notamment dans les aires sous corticales, est responsable des symptômes dits positifs. L'hypothèse d'une augmentation de cette activité dopaminergique par le cannabis est confirmée par les études d'épidémiologies cliniques⁹ qui montrent un taux de symptômes positifs plus élevés chez les schizophrènes consommateurs que chez les schizophrènes non consommateurs.

Un deuxième aspect de l'impact négatif du cannabis chez le schizophrène concerne son action sur la cognition. Le cannabis agit notamment sur l'hippocampe au sein duquel il altère certaines fonctions importantes de la mémoire de travail et diverses fonctions exécutives. Le déficit de certaines de ces fonctions, présent chez le schizophrène en dehors de tout usage de toxique, devrait donc être aggravé par le cannabis parce qu'il agit sur les fonctions cognitives des mêmes zones cérébrales. *Intéresserons quelques instants à l'effet du cannabis sur les récepteurs CB1 dans la mesure où ils sont fortement exprimés dans l'hippocampe. La connaissance des récepteurs CB1 est intéressante à plus d'un titre. En effet, alors que l'on pense habituellement que la neurotransmission est le fait des acides aminés ou des peptides, la connaissance de la physiologie des récepteurs CB1 nous a montré que leurs ligands naturels sont des lipides, soulignant l'importance de ces derniers dans la neurotransmission cérébrale. Une autre découverte dans la physiologie de ces récepteurs a concerné la mise en évidence d'un effet de rétrorégulation de la synapse par les récepteurs CB1. Le dogme descendant qui indique que la transmission du signal dans la synapse va du neurone présynaptique vers le neurone postsynaptique a été révisé grâce à l'étude de ces récepteurs*

Enfin, le cannabis semble agir sur le métabolisme des lipides notamment parce qu'il augmente l'activité de la phospholipase A2, enzyme hépatique circulante régulant la composition et l'organisation de la membrane lipidique. On indiquera plus tard dans l'exposé que l'activité de cette phospholipase est augmentée chez le schizophrène. On constate ici encore l'existence d'une communauté d'action entre l'effet du cannabis et l'altération lipidique présente chez le schizophrène.

Reprenons en détail ces trois points.

1. Le cannabis agit sur la dopamine, via son action sur les interneurons GABA, en augmentant le taux de dopamine dans les régions où il existe un contrôle par ces derniers. Une des fonctions des interneurons GABA est de freiner la libération de la dopamine. Le cannabis en diminuant l'activité du frein GABA entraîne une levée de ce dernier. Il conduit ainsi à une augmentation du tonus dopaminergique dans la zone concernée.

Ce type de rétrocontrôle de la libération de dopamine par les interneurons GABA s'effectue dans plusieurs régions cérébrales et notamment dans le système de récompense. On comprend ainsi pourquoi, agissant indirectement sur ce système, le cannabis, à l'égal des autres drogues, peut entraîner, par le biais de cette inhibition des interneurons GABA, un phénomène de dépendance physique. Il existe par ailleurs chez le schizophrène, une dérégulation du tonus dopaminergique. Cette dernière existe chez les schizophrènes conjointement sous deux formes opposées.

La première d'entre elles consiste chez le schizophrène en une diminution dopaminergique de type tonique (insuffisance de sécrétion de fond, ayant lieu au long cours). Elle est responsable en partie des symptômes de retrait et de la perte d'initiative. La seconde consiste en une exacerbation dopaminergique de type phasique (augmentation de la sensibilité et de l'intensité de sa libération aiguë), responsable des symptômes aigus délirants et hallucinatoires.

Le cannabis semblerait augmenter la réponse phasique et favoriserait en intensité et en durée les épisodes psychotiques aigus. Ceci rendrait compte des scores de symptômes positifs plus élevés chez les schizophrènes consommateurs de cannabis vis-à-vis de ceux qui n'en consomment pas.

2. Le cannabis agit sur les récepteurs CB1. Ces récepteurs sont présents au niveau cérébral dans des zones clés de la physiopathologie de la schizophrénie. Il s'agit du cortex préfrontal, de l'hippocampe, mais aussi du cervelet. *A propos du rôle du cervelet dans la physiopathogénie de la schizophrénie, Madame Nancy ANDREASEN¹⁰ a émis l'hypothèse qu'il serait impliqué dans la genèse de la schizophrénie dans la mesure où il pourrait dysfonctionner dans son rôle de synchronisation de diverses fonctions cérébrales complexes. Son hypothèse est que le cervelet n'est pas uniquement impliqué dans la régulation des processus moteurs, mais aussi dans celui des processus cognitifs. Le fonctionnement cognitif du schizophrène, faisant appel concomitamment à plusieurs régions cérébrales, pourrait ainsi perdre sa cohérence en raison d'une anomalie des boucles régulatrices impliquant le cervelet. Cette anomalie du traitement cognitif de l'information chez le schizophrène a été nommée "dysmétrie cognitive". Le cannabis*

agirait par ailleurs sur les récepteurs CB1 de l'hippocampe en diminuant la transmission synaptique de certains des neurones qui le composent. Son usage conduirait alors à une diminution de la capacité d'intégration cognitive qu'il contrôle. Cette altération du fonctionnement hippocampique porterait à trois niveaux : - la mémoire à court terme ou mémoire de travail ; - la mémoire spatiale de travail ; - enfin, sur des erreurs dans la restitution mnésique.

Ces hypothèses rendent compte du constat clinique et expérimental qui met en évidence le fait que le cannabis entraîne des troubles de l'attention, une diminution de la mémoire antérograde, une diminution de la mémoire de travail et, au long cours, une atteinte des procédures d'intégration des informations complexes. (Projection d'un transparent)

Je vous montre ici l'image d'une synapse avec la présence de récepteurs CB1 présynaptiques. L'exemple choisi est celui d'une synapse au glutamate dont le nombre est important dans l'hippocampe. Le glutamate libéré par le neurone présynaptique se fixe sur un récepteur spécialisé de la membrane post synaptique. Cette fixation active à son tour un système de seconds messagers qui va, entre autres, conduire à la synthèse de lipides cytosoliques. Ces derniers vont ensuite repasser la membrane post-synaptique, traverser à nouveau la fente synaptique et se fixer sur les récepteurs CB1 présynaptique. Ces derniers vont, à leur tour, diminuer la libération du glutamate du neurone présynaptique. Les récepteurs CB1 ont ainsi un rôle modulateur qui tendrait à freiner une éventuelle libération excessive de glutamate. L'activation des CB1 par le cannabis conduit ainsi à une hypo-excitabilité des cellules hippocampiques exprimant le récepteur CB1. En cas d'une fonction requérant l'activation de ces neurones (c'est le cas de certaines tâches mnésiques) la présence d'une substance, comme le cannabis, freinant cette possibilité, viendrait rendre compte d'une diminution de performance dans cette tâche. Le cannabis altère donc la capacité hippocampique de traitement des informations nécessaires à la mémoire immédiate. La mémoire immédiate est celle qui vous servira à comprendre ce que je vous dis. Si vous oubliez au fur et à mesure que la phrase se déroule les mots qui en composent le début, vous ne parviendrez pas à en saisir le sens général. Le schizophrène possède, en raison de sa maladie, une diminution de son empan de mémoire immédiate. Le cannabis aggrave donc ainsi une fonction déjà diminuée chez le schizophrène.

3. Action du cannabis sur les lipides. Le cannabis semble augmenter l'activité de la phospholipase A2 type IIa et modifie l'ordre membranaire. D'une manière générale, les acides gras essentiels présents dans les membranes cellulaires sont préservés à l'intérieur de la cellule par un processus actif. Ils sont donc peu présents sur le feuillet membranaire externe.

Il existe ainsi une asymétrie dans la composition lipidique des feuillettes membranaires internes et externes. Notre hypothèse postule que le cannabis désorganise cette asymétrie exposant ainsi les acides gras essentiels sur le feuillet externe. L'activité de la phospholipase A2 circulante s'en trouverait augmentée par augmentation de la mise à disposition de son substrat phospholipidique, la phosphatidylethanolamine. La modification de la structure et de l'organisation membranaire résultant de cet effet conduirait à la constitution de membranes aux propriétés biologiques altérées.

Au-delà de ce chevauchement entre déficience biologique présente dans la schizophrénie et mécanisme d'action du cannabis, notre travail de recherche vise à identifier un marqueur biologique de risque permettant de conseiller un jeune consommateur de cannabis vis-à-vis de son risque de développer ultérieurement une schizophrénie. Une procédure que nous évaluons consiste à analyser la composition membranaire fine des globules rouges de sujets consommateurs de cannabis schizophrènes et non schizophrènes. Ce travail se fait en collaboration avec Patrick Mc GORY à Melbourne dans le cadre d'un travail collaboratif à propos de l'étude des premiers épisodes de psychose et des sujets à risque pour le développement de la schizophrénie.

En résumé donc si le cannabis ne peut en aucune manière créer de novo une schizophrénie, il semble en revanche très impliqué dans le développement de cette pathologie chez les sujets à risque et dans le maintien, l'aggravation des symptômes et la résistance thérapeutique des patients ayant déjà exprimé ce trouble. Je vous remercie de votre attention.

M. LE PRESIDENT - Merci pour cette présentation très hard pour les non-spécialistes mais qui vient compléter parfaitement la présentation de Monsieur ZAMMIT.

Pr COSTENTIN - Il m'aurait plu d'avoir de la part de Monsieur GOT la réponse à la question qu'il a posée : en quoi ma présentation des résultats de Monsieur ZAMMIT était un détournement ? Il me semblait qu'on avait dit à peu près la même chose.

Pr GOT - Nous nous sommes mal compris, je n'ai en rien parlé de votre interprétation des résultats de Monsieur ZAMMIT.

Pr COSTENTIN - Excusez-moi de n'avoir rien compris. J'en suis ravi car il me semblait avoir dit la même chose que lui.

Pr GOT - La présentation qui vient d'être faite portait sur ce point qui est important. Monsieur ZAMMIT dit qu'on observe à un moment donné une cohorte de conscrits suédois, on a le renseignement sur la consommation de cannabis ; on voit qu'une proportion plus importante développera une schizophrénie clinique au fur et à mesure que les années passeront, et qu'en plus il y a une relation quantitative, ce qui est toujours important quand on calcule une succession d'odds ratio et qu'on voit qu'ils sont croissants. A partir de là, on pose la question : est-ce qu'il y a dans le groupe initial des facteurs personnels (génétiques, acquis ou les deux) qui permettent de penser que tous ceux qui sont allés vers la forme clinique de la schizophrénie sous l'influence du cannabis appartenaient à un groupe qui avait des caractéristiques qui lui faisaient rendre plus probable ce passage ? C'est ce qui est illustré par tout le débat sur les processus neurobiologiques qui permettent de l'imaginer. Si on fait l'hypothèse que la quasi-totalité avait cette prédisposition qu'on n'est pas encore capable de définir complètement, cela veut peut-être dire que ce qui est partiellement traité dans l'étude de Monsieur ZAMMIT comme des facteurs de confusion relève de facteurs prédictifs que l'on n'a pas encore suffisamment analysés pour pouvoir les prendre en compte, mais il n'y a pas de divergence dans nos propos.

Pr COSTENTIN - Merci.

Pr ROQUES - Tous ces résultats sont très intéressants mais je ferai une remarque à chaud.

Les commentaires qui avaient été faits à l'Académie des sciences portaient sur la première étude faite par le groupe d'ANDREASSON. Il faut faire attention car ce groupe mettait lui-même en cause ses propres résultats parce qu'il y avait un certain nombre de biais. C'était une chose importante qui aurait mérité d'être prise en compte.

Quand on écoute les communications qui viennent d'être faites, on n'est toujours pas certain que le cannabis déclenche la schizophrénie. La seule chose qu'on peut dire, c'est qu'il y a peut-être un facteur de risque plus important chez des patients qui ont un risque de déclarer une schizophrénie quand ils consomment beaucoup de cannabis, mais il y a une énorme différence entre dire que la schizophrénie est déclenchée par la consommation de cannabis sans que la personne ait le moindre risque au départ et dire qu'il existe des facteurs de risque et que le déclenchement de la schizophrénie est augmenté. Ce n'est pas du tout la même démarche. Une est celle que Monsieur vient d'énoncer et qui me semble très importante parce qu'elle recherche les causes profondes de la schizophrénie sans s'occuper de cannabis, puis elle regarde comment le cannabis peut modifier éventuellement le décours de la schizophrénie.

De ce point de vue, je voudrais poser une question à Monsieur ZAMMIT : on sait que chez les vrais jumeaux il y a 50 % de schizophrènes et 50 % qui ne le sont pas et pourtant ils ont le même patrimoine génétique. A-t-on regardé s'ils consommaient tous les deux du cannabis et si l'un en consommait plus ?

C'est une étude qui n'est plus contestable.

Dr ZAMMIT - Pour tenter de trouver la relation entre usage de cannabis et schizophrénie, il faut prendre en compte un groupe qui n'a pas développé de schizophrénie et en compte également

son exposition au cannabis. Pour ce qui est des vrais jumeaux, c'est un groupe extrêmement restreint et les nombres sont très faibles. D'un point de vue pratique, il est extrêmement difficile d'étudier le problème chez les vrais jumeaux. Le problème dont je vous parlais est secondaire à la schizophrénie. De telles études ont été faites pour ce qui est de la consommation d'héroïne aux Etats-Unis, il serait intéressant d'avoir le même type d'études pour le cannabis.

Pr ROQUES - Une critique générale a été faite à toutes ces études : il n'est pas constaté une augmentation du nombre de schizophrènes aussi bien dans les pays qui consomment du cannabis que dans ceux qui n'en consomment pas. De ce point de vue, il est curieux de constater qu'aux Etats-Unis où ils ne sont pas d'une grande gentillesse pour les consommateurs de cannabis, on ne parle jamais de l'hypothèse d'une relation directe et causale entre cannabis et schizophrénie.

Dr NUSS - Tout le monde est d'accord sur le fait qu'il n'existe aucun élément en faveur d'une causalité directe du cannabis pour fabriquer la schizophrénie. En revanche, en termes de pertinence clinique, épidémiologique, de coût de santé et de pronostic, l'usage de cannabis chez les populations à risque pour la schizophrénie pose des problèmes majeurs et fondamentaux. Peu d'auteurs d'ailleurs ont affirmé le fait que le cannabis entraînait une schizophrénie.

En revanche, le fait qu'il devenait interdit d'aborder cette question me semblait constituer un terrorisme insupportable. Il me semble exister comme je l'ai montré beaucoup d'éléments pour nous indiquer que le cannabis est un facteur de risque, de résistance, de précipitation pour la schizophrénie. Le fait qu'il n'était pas facile d'aborder ce sujet sereinement jusqu'à une date récente m'a incité à développer cette manière moins polémique de le faire.

Pr ROQUES. - Je suis ravi que vous disiez cela, c'est exactement ce que je se pense.

Pr de WITTE. - J'ai été impressionné par les deux présentations mais je ne suis pas satisfait.

Comme le disait Bernard ROQUES, il faut faire toujours très attention, relation ne veut pas dire causalité, il ne faut jamais l'oublier.

Dans l'exposé du Docteur NUSS, si vous remplacez le mot « cannabis » par le mot « alcool », vous avez exactement le même schéma sur ces neurotransmetteurs, sur le GABA, le glutamate. Pour moi, cela veut dire que le cannabis induira une dépendance et non pas une schizophrénie, ce qui est un peu différent. Qui dirait actuellement que l'alcool qui produit 10 % de dépendance produit 10 % de la schizophrénie ? Est-ce que l'alcool induit de la schizophrénie ? Personne ne dirait cela. Pour le cannabis, c'est la même chose.

Le schéma est le même, c'est un schéma de dépendance mais pas d'introduction vers la schizophrénie. Ceci dit, il est un fait qu'on trouve plus de schizophrènes qui ont fumé du cannabis, il ne faut pas le nier, mais ce n'est pas gigantesque par rapport à la dépendance que ceci entraînera à long terme. On parlera d'un côté de 10 % pour l'alcool et probablement le cannabis, et on parlera d'une petite augmentation par rapport à une schizophrénie dans la population normale.