

THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Existe-t-il un lien entre le cannabis et la schizophrénie?

PONCELET, Fiona

Award date:
2023

Awarding institution:
Universite de Namur

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

Existe-t-il un lien entre le cannabis et la schizophrénie ?

Auteur : Poncelet Fiona

Promoteur : PhD Romain Siriez

Année académique 2022-2023

Master Délivrance en Sciences Pharmaceutiques à finalité spécialisée

ATTESTATION DE NON-PLAGIAT

Je soussigné(e)

PONCELET FIONA

déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire intitulé :

EXISTE-T-IL UN LIEN ENTRE LE CANNABIS ET LA SCHIZOPHRENIE ?

Je suis conscient(e) que le fait de ne pas citer une source ou de ne pas la citer clairement et complètement est constitutif de plagiat, que le plagiat est considéré comme une faute grave au sein de l'Université et qu'il peut être sévèrement sanctionné.

Fait à **GRAIDE**, le **02/08/2023**

Signature de l'Etudiant,



Remerciements

La réalisation de ce travail marque l'aboutissement de nombreuses recherches, ainsi que la fin de mon parcours en Sciences Pharmaceutiques, au cours duquel j'ai été soutenue par de nombreuses personnes.

Je tiens donc à adresser mes remerciements à l'ensemble des personnes qui m'ont aidée lors de mon cursus scolaire mais aussi aux personnes qui ont su m'aider lors de la réalisation de ce mémoire.

Je tiens à remercier tout particulièrement le corps enseignant qui m'a transmis toutes les connaissances nécessaires pour pouvoir réaliser ce travail, ainsi qu'être présent lorsque j'en avais besoin.

Je remercie tout particulièrement mon promoteur ; Dr. Philippe Hantson qui m'a été d'une grande aide avec ses conseils avisés, son expérience et ses mots justes.

Je tiens à remercier également mon deuxième promoteur PhD. Romain Siriez qui a assuré mon suivi lors de cette seconde session. Il a su me conseiller, me soutenir et m'épauler au mieux dans cette dernière étape.

Je remercie également Dr. John Strul qui a su me conseiller sur le sujet et me guider au mieux dans la réalisation du travail.

Enfin, je souhaite remercier mes camarades, mes amis et ma famille pour leur soutien moral au cours de ces deux dernières années.

LISTE DES ABBREVIATIONS

- 5HT2A = 5-hydroxytryptamine de type 2A
- AMPc = adénosine monophosphate cyclique
- CBD = cannabidiol
- COMT = catéchol-o-méthyl transférase
- DSM-5 = The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition
- GABA = acide gamma-aminobutyrique
- GTP = guanosine triphosphate
- NA = noyau accumbens
- NMDA = acide N-méthyl-D-aspartique
- RCB1 = récepteur aux cannabinoïdes de type 1
- RCB2 = récepteur aux cannabinoïdes de type 2
- SNC = système nerveux central
- THC = tétrahydrocannabinol
- VTA = aire tegmentale ventrale

Table des matières

1. Introduction	7
1.1 Mise en contexte	7
1.1.1 Schizophrénie	7
1.1.1.1 Manifestation.....	7
1.1.1.2 Etiologie.....	10
1.1.2 Cannabis	11
1.1.2.1 Plante et historique.....	11
1.1.2.2 Epidémiologie.....	12
1.1.2.3 Composition	12
1.1.2.3.1 Tétrahydrocannabinol	13
1.1.2.3.2 Cannabidiol.....	14
1.1.2.4 Mécanisme d'action	14
1.1.2.4.1 Récepteurs	15
2. Méthodologie	17
3. Cannabis, facteur déclencheur	19
3.1 Cerveau d'un patient schizophrène	19
3.1.1 La psychose.....	19
3.1.2 Déséquilibre dopaminergique	20
3.1.2.1 La dopamine	20
3.1.2.2 Voies d'action dopaminergiques.....	22
3.1.2.3 Déséquilibre.....	23
3.1.3 Le récepteur NMDA	25
3.1.4 La sérotonine.....	27
3.2 Effets du cannabis	28
3.2.1 Effets généraux.....	28
3.2.2 Effets centraux.....	29
3.2.2.1 Voie de la récompense et cannabis	30
3.2.2.2 Effets sur les neurones.....	31
3.2.2.3 Effets sur la dopamine	32
3.3 Cannabis et psychoses	33
3.3.1 Cannabis, addiction et automédication.....	34
3.3.2 Cannabis induit des psychoses	35
3.3.2.1 Relation cannabis-psychoses.....	35
3.3.2.2 Relation cannabis-psychose et relation endocannabinoïdes-schizophrénie.....	36

3.3.2.3	Relation psychoses-cannabis.....	37
3.3.2.4	Relation polymorphismes-psychoses induites par cannabis.....	38
3.3.3	Lien entre les deux.....	38
4.	Conclusion	41
5.	Discussion – Avis personnel	43
6.	Bibliographie	45
7.	Légende des figures	51
8.	Légende des tableaux	51

1. Introduction

1.1 Mise en contexte

1.1.1 Schizophrénie

1.1.1.1 Manifestation

Plus de 700 millions de personnes dans le monde souffrent de troubles neuropsychiatriques, ce qui correspond à environ 1 personne sur 10. (Vafadari, 2021)

La schizophrénie est un trouble neuropsychiatrique qui touche 0,5 à 1% de la population générale.

Il s'agit d'un trouble psychique se manifestant généralement au début de l'âge adulte et le plus souvent chez les hommes. Il est caractérisé par un comportement social anormal et une vision de la réalité altérée. Il se traduit le plus souvent par des hallucinations auditives et/ou visuelles, des troubles du comportement ou encore une avolition¹. (DSM-5, 2022)

Cette pathologie se manifeste par des symptômes positifs, cognitifs et négatifs.

Les symptômes positifs se manifestent par des hallucinations, des illusions ou encore un comportement violent et une agressivité. Les symptômes cognitifs reprennent des difficultés exécutives comme des troubles de la mémoire et des troubles de la parole. Les symptômes négatifs quant à eux se traduisent par une anhédonie, une peur sociale ou encore une démotivation. En réalité, c'est une pathologie assez débilante et lourde pour le patient. (Kesby et al., 2018)

Selon le "The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition" (DSM-5), plusieurs critères permettent de poser le diagnostic de la schizophrénie. Ce manuel permet d'avoir un langage commun et de pouvoir poser un diagnostic qui se rapproche le plus du symptôme dont souffre le patient.

¹ Incapacité à initier ou persister dans des activités

Ceux-ci sont :

- a. Si deux ou plusieurs des symptômes suivants sont présents depuis minimum un mois
 - Illusions
 - Hallucinations
 - Discours désorganisé (incohérence)
 - Comportement relatif à la catatonie
 - Symptômes négatifs (avolition)
- b. Le niveau d'activité et de fonctionnalité dans diverses tâches comme le travail, le soin de soi, et les relations sont inférieurs au niveau d'activité avant l'apparition du trouble.
- c. Les signes perturbateurs sont présents durant 6 mois. Durant cette période, les symptômes du point a. doivent être présents durant 1 mois, avec possibilité de phase prodromique avec des symptômes résiduels plus bénins. Durant cette phase prodromique les symptômes ne peuvent être que négatifs ou des symptômes du point a. de manière atténuée.
- d. Les troubles schizo-affectifs et dépressifs ou troubles bipolaires ont été exclus car
 - 1) Aucun épisode dépressif ou maniaque majeur n'est apparu simultanément aux symptômes positifs.
 - 2) Si des troubles de l'humeur sont apparus pendant la phase de symptômes positifs, ceux-ci étaient présents minoritairement par rapport à la durée de la phase positive et de la durée de la maladie.
- e. Les troubles du patient ne sont pas dus aux effets physiologiques d'une substance.
- f. S'il y a des antécédents de troubles autistiques ou de troubles de la communication de l'enfance, le diagnostic supplémentaire de schizophrénie n'est donné que s'il y a présence de désillusions ou d'hallucinations en plus des autres symptômes de la schizophrénie.

Le spectre schizophrénique reprend plusieurs troubles différents caractérisés par le DSM-5 comme ;

- Trouble délirant
- Trouble psychotique bref
- Trouble schizophréniforme
- **Schizophrénie**
- Trouble schizo-affectif
- **Trouble psychotique induit par une substance**

- Trouble psychotique induit par un autre dispositif médical (opération au cerveau) (DSM-5, 2022)

Selon le DSM-5, les troubles schizophréniques reprennent une multitude de symptômes généralement reliés à la *production de psychoses et d'états psychotiques*.

Les patients souffrant de schizophrénie peuvent être traités par des antipsychotiques. Ceux-ci peuvent être typiques ou atypiques comme repris dans le Tableau 1. Les molécules issues du premier groupe agissent sur les récepteurs dopaminergiques. Les molécules issues du deuxième groupe, les antipsychotiques atypiques, agissent à la fois sur les récepteurs dopaminergiques et sur les récepteurs sérotoninergiques. Les effets thérapeutiques des antipsychotiques s'expliquent par leur action antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques D2. Les molécules de nouvelle génération agissent également comme antagonistes des récepteurs à la sérotonine 2A ou récepteurs à la 5-hydroxytryptamine de type 2A (5HT2A). Les indications ainsi que les effets indésirables seront différents en fonction de la molécule utilisée (voir Figure 1).

La dopamine ainsi que la sérotonine constituent donc le point de départ de la pathologie et sont, par conséquent, la cible des traitements antipsychotiques. Ces théories seront développées ultérieurement.

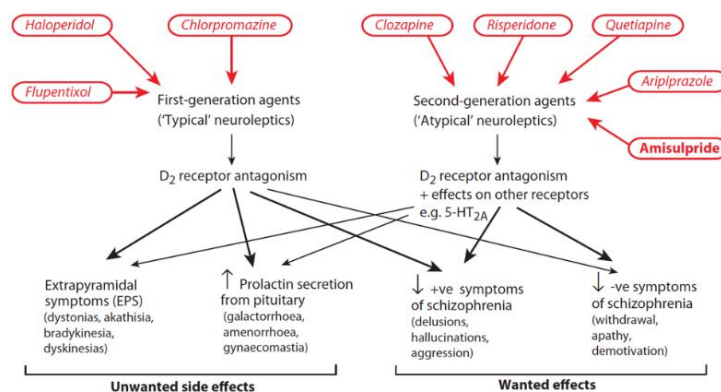


Figure 1 : Résumé des indications et des effets indésirables des molécules antipsychotiques

Parmi les antipsychotiques atypiques, un se démarque (sous le nom d'aripiprazole) agissant comme agoniste partiel des récepteurs D2. Un agoniste partiel est une molécule qui agit comme ligand orthostérique dont l'activité sur un récepteur n'est pas totale et varie en fonction de la conformation du récepteur. Dès lors, son effet d'agoniste partiel lui permet d'agir comme antagoniste sur l'hyperactivité dopaminergique lui permettant de traiter les symptômes positifs et comme agoniste sur l'hypoactivité lui permettant donc de traiter les symptômes négatifs. (Vafadari, 2021) (Hany et al., 2022)

Tableau 1 : Molécules antipsychotiques (CBIP, 2022)

Typiques	Atypiques
lévomépromazine	quétiapine
halopéridol	rispéridone
flupentixol	clozapine
amisulpride	aripiprazole
sulpiride	olanzapine
prothipendyl	palipéridone

1.1.1.2 Etiologie

L'étiologie de la schizophrénie reste globalement inconnue et floue. Son origine est multifactorielle.

Plusieurs hypothèses d'étiologie reviennent souvent, celles-ci sont brièvement expliquées dans ce travail. La schizophrénie peut être causée par l'association de ces différents facteurs :

- Le contexte génétique
- Le facteur stress
- L'environnement psychosocial

La schizophrénie a été l'objet de différentes études génétiques sur des familles, des jumeaux ou encore des enfants adoptés. Dans ces études, les auteurs ont pu également montrer l'importance de l'environnement. Concernant la transmission de cette maladie, celle-ci est complexe car elle peut provenir de plusieurs locus responsables. Les facteurs génétiques contribuent à 80% du développement de la maladie. La schizophrénie est associée à de nombreuses variations génétiques. Certaines variantes sont dominantes et d'autres sont plus rares. (Sandra L Matheson, 2011)

Le stress peut également être un facteur favorisant pour le développement de troubles psychologiques. Le stress peut amener à des troubles psychiques comme la dépression ou la schizophrénie. Le sentiment de stress joue un rôle sur l'hippocampe, qui lui-même a une

étiologie dans le développement de la schizophrénie. En effet, une altération au sein de l'hippocampe ventral, siège de gestion des voies limbiques, est souvent associée à des troubles psychologiques. L'hippocampe ventral est étroitement associé au sentiment de stress. L'activation de l'hippocampe engendre une diminution de la sécrétion des glucocorticoïdes, également appelés hormones du stress. Certaines études ont montré qu'une ablation ou une lésion au sein de l'hippocampe provoquait une augmentation de la sécrétion de cortisol. Chez un patient schizophrène, le volume de l'hippocampe est diminué, dès lors la sécrétion de cortisol est augmenté. Le lien entre la schizophrénie et l'hippocampe est que ce dernier joue un rôle dans la régulation de la dopamine. Dès lors, le facteur stress associé à un hippocampe altéré pourrait être à l'origine du déclenchement de la maladie. (Lodge and Grace, 2011) (Vafadari, 2021)

L'environnement social et familial peut influencer l'apparition de troubles psychotiques qui constituent une des caractéristiques principales de la schizophrénie. Les épisodes psychotiques apparaissent plus fréquemment lorsqu'il y a eu : une enfance en milieu urbain, une appartenance à un groupe minoritaire, la présence de traumatismes, des violences sexuelles ou encore une **consommation de substances à un âge précoce comme le cannabis**. (Van Os et al., 2010)

La consommation de cannabis peut être un facteur de risque pour le développement de la schizophrénie. Cela met en avant un possible lien entre les deux éléments. Dans cette hypothèse, le cannabis pourrait être considéré comme un potentiel facteur déclencheur de la maladie, signifiant par là qu'il y a déjà potentiellement des prédispositions chez la personne qui développe la maladie.

Ce lien fait l'objet de ce travail.

1.1.2 Cannabis

1.1.2.1 Plante et historique

Le cannabis, appelé aussi chanvre, est un genre botanique de la famille des Cannabacées. Ces plantes sont d'origine asiatique.

Les espèces discutées dans ce travail sont celles composées de substances psychoactives à savoir le Cannabis Sativa et Indica.

L'utilisation du cannabis dépend notamment de la sphère psycho-sociale, ce qui est intéressant pour le développement de ce travail. Certains profils consomment plus de cannabis que d'autres. Les patients souffrant de problèmes psychiatriques consomment généralement plus de substances addictives. C'est le cas des patients schizophréniques ou dépressifs. (Thoma and Daum, 2013)

1.1.2.2 Epidémiologie

Selon le rapport européen des drogues de 2022 illustré dans la Figure 2, qui estime la consommation de drogues dans l'Union Européenne, 15,5% des adultes en âge de procréer ont consommé du cannabis en 2022. C'est 1% de plus qu'en 2019. (Observatoire européen des drogues et des toxicomanies, 2022)

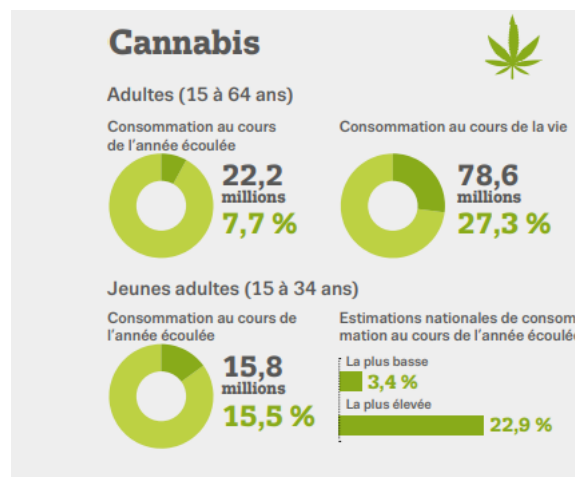


Figure 2 : Consommation de cannabis par les Européens en 2022

1.1.2.3 Composition

Le cannabis est la substance illicite la plus utilisée dans le monde à l'heure actuelle. Il est utilisé par environ 4% de la population mondiale.

Les molécules actives contenues dans la plante sont appelées cannabinoïdes. Un cannabinoïde est une substance qui active les récepteurs aux cannabinoïdes présents chez les mammifères. Les cannabinoïdes peuvent être endogènes ou exogènes (phytocannabinoïdes ou cannabinoïdes de synthèse). Les cannabinoïdes endogènes sont des neurotransmetteurs produits par le corps

et formés à partir d'acides gras. Ce sont des molécules liposolubles qui ne sont pas stockées dans des vésicules contrairement aux neurotransmetteurs classiques (dopamine, adrénaline, sérotonine). Il existe plusieurs endocannabinoïdes comme le 2-arachidonoylglycérol et l'anandamide. Ces composants sont synthétisés à la demande par les neurones.

Dans la plante se trouvent les phytocannabinoïdes, les deux principaux sont le tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD). (Yi Liu, 2022)

1.1.2.3.1 Tétrahydrocannabinol

Le THC est le phytocannabinoïde le plus abondant dans la plante. Sa structure moléculaire (voir Figure 3) ainsi que son Log P de 7 lui confèrent des propriétés très liposolubles. Cela signifie qu'il se distribue facilement et durablement dans les tissus gras. Cette lipophilie lui permet également de traverser la barrière hémato-encéphalique aisément.

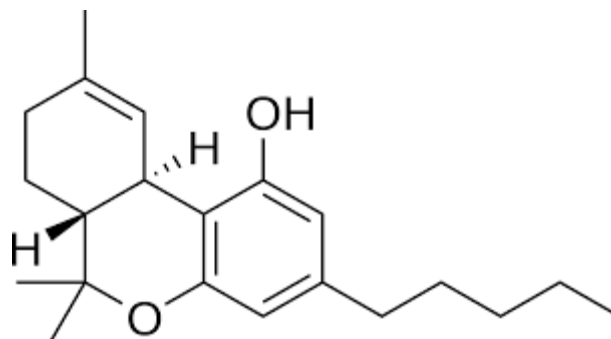


Figure 3 : Structure moléculaire du THC

C'est aussi la substance cannabinoïde la plus psychotrope. Elle pourrait donc favoriser l'apparition d'épisodes psychotiques. Le pourcentage de THC dans la plante lui confère donc son pouvoir psychoactif. C'est généralement l'effet recherché par les consommateurs. (PubChem, 2022) (Ganesh et al., 2020)

Le THC peut être indiqué pour traiter les nausées et vomissements ainsi que les cachexies dont les patients cancéreux souffrent. Le THC traite les nausées et vomissements par son action sur le centre de vomissement et la chemoreceptor trigger zone. Quant aux cachexies, le THC est

indiqué dans leur traitement car il permet d'augmenter l'appétit du patient. Dès lors il peut diminuer la gravité de la dénutrition.

1.1.2.3.2 Cannabidiol

Le CBD est le deuxième phytocannabinoïde le plus étudié. C'est également un composé très liposoluble grâce à sa structure moléculaire lipophile (voir Figure 4) et un Log P de 6,5. Le CBD se distribue et s'accumule donc dans les tissus gras. Tout comme le THC, le CBD traverse la barrière hémato-encéphalique par diffusion passive.

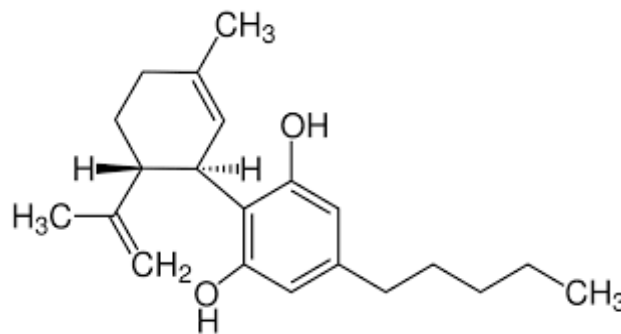


Figure 4 : Structure moléculaire du CBD

Il n'est pas psychoactif mais possède des propriétés anxiolytiques, anti-inflammatoires, anti-nauséuses et anti-convulsivantes. (Pubchem, 2022)

Les deux composants (THC et CBD) sont associés dans une même spécialité le Sativex[®], indiquée dans les douleurs de sclérose en plaques ou douleurs cancéreuses. On associe généralement les deux molécules car le CBD va empêcher les effets psychotropes du THC tout en permettant ses effets antidouleurs.

1.1.2.4 Mécanisme d'action

Les endocannabinoïdes sont synthétisés par activation d'enzymes comme la lipase, elle-même activée par une protéine G ou une concentration calcique intracellulaire élevée au niveau du neurone postsynaptique. Après libération des endocannabinoïdes, ces derniers agissent sur leurs récepteurs au niveau des neurones présynaptiques. Cette action rétrograde est une des

particularités du système endocannabinoïde (voir Figure 5). Par exemple, le glutamate provoque une élévation de la concentration calcique intracellulaire dans le neurone postsynaptique et provoque ainsi la synthèse d'endocannabinoïdes qui agiront sur leurs récepteurs au niveau des neurones présynaptiques. (Di Marzo and Piscitelli, 2015) (Lu and Mackie, 2021) (Schurman et al., 2020)

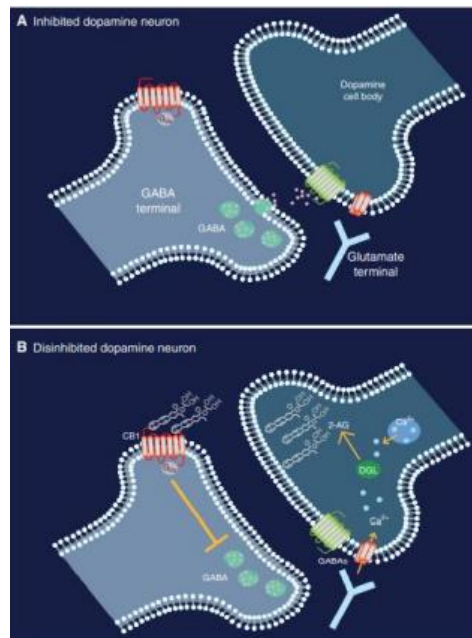


Figure 5 : Mécanisme d'action des cannabinoïdes dans la synapse

1.1.2.4.1 Récepteurs

Les cannabinoïdes agissent sur les récepteurs aux cannabinoïdes 1 (RCB1) et 2 (RCB2). Ces récepteurs sont métabotropiques ou autrement dit couplés à une protéine G. Cela signifie que la liaison du ligand à son récepteur permet d'activer une protéine G associée. La protéine G est constituée de trois sous-unités : alpha, beta et gamma. L'alpha est la plus importante car elle permet la formation de guanosine triphosphate (GTP) qui permettra l'activation de messagers secondaires. Beta et gamma sont liées à la membrane et peuvent activer un canal ou une kinase.

Il existe différents types de sous-unité alpha :

- Sous-unité alpha S
- Sous-unité alpha I
- Sous-unité alpha O
- Sous-unité alpha Q

Ces sous-unités diffèrent au niveau de l'activation des voies de signalisation secondaires. En effet, la protéine G peut agir au niveau de l'adénylate cyclase (activation ou inhibition) ou de la phospholipase C.

Les récepteurs aux cannabinoïdes sont liés à une protéine G alpha I. L'activité du ligand via son récepteur consiste à inhiber l'action de l'adénylate cyclase. Cette inhibition provoque une diminution du taux d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC). Cet AMPC fait partie des seconds messagers qui jouent un rôle dans la transmission du signal. (Urits et al., 2021)

Les RCB1 se trouvent principalement au niveau du système nerveux central (SNC) sur les neurones glutamatergiques et gabaergiques d'où les effets relaxants et analgésiants. Tandis que les RCB2 se trouvent en périphérie, comme par exemple au niveau des cellules de l'immunité.

2. Méthodologie

La réalisation de ce travail portant sur le lien entre le cannabis et la schizophrénie, fût en grande partie rendue possible par l'utilisation de Pubmed, Sciencedirect et Scopus.

Les « MeSH-terms » recherchés en premier lieu étaient « cannabis schizophrenia », « cannabis effects » et « schizophrenia etiology » et ont par la suite inclut « marijuana abuse-dopamine receptors », « schizophrenia genetics », « schizophrenia-cannabis-addiction-predisposing factors » et « marijuana smoking-drug effects ».

D'autres ressources ont été utilisées telles que Google scholar, Pubchem, et Drugbank pour des recherches supplémentaires.

A la suite d'un entretien avec un spécialiste en psychiatrie, deux livres conseillés par ce dernier ont beaucoup servi à la création du travail à savoir « *Substance use and impulsive disorders* » de Stephen M. Stahl et « *Antipsychotics : Treating psychosis,, mania and depression* » de Laurence Mignon et Stephen M. Stahl.

Peu d'études cliniques existent à propos des effets du cannabis sur l'homme, à contrario des études de cohorte qui sont plus utilisées.

Des études interventionnelles sur l'homme dont le cannabis est le seul facteur prédisposant sont assez compliquées à trouver étant donnée la problématique éthique du sujet. La plupart des données sont basées sur des observations épidémiologiques de fumeurs de cannabis qui ont été suivis sur une période déterminée.

Des méta-analyses et revues systématiques ont beaucoup été utilisées également.

3. Cannabis, facteur déclencheur

Le cannabis est étudié notamment pour ses effets psychoactifs, il peut être considéré comme facteur déclencheur d'épisodes psychotiques.

Dans ce point 3 sera développée une comparaison entre les mécanismes présents chez un patient souffrant de schizophrénie et les mécanismes présents chez un patient souffrant de dépendance au cannabis.

3.1 Cerveau d'un patient schizophrène

Comme dit précédemment, un patient schizophrène souffre de symptômes positifs, cognitifs et négatifs. Ces symptômes peuvent être expliqués par différents mécanismes développés dans ce point.

Une des principales caractéristiques de la schizophrénie est le développement de psychoses. Ces dernières constituent un élément central du travail.

Mais d'où viennent-elles ? L'origine neurobiologique des psychoses n'est pas encore totalement élucidée et plusieurs pistes existent.

3.1.1 La psychose

Plusieurs manuels comme DSM-5, APA (American Psychological Association), CIM-9 (Classification internationale des maladies) définissent la psychose. La définition de base de la psychose est que celle-ci se traduit comme un déficit dans la capacité à interpréter la réalité. Elle peut être accompagnée d'hallucinations avec ou sans perspicacité, de délires ou des deux. (Arciniegas, 2015)

Selon S. Stahl, la psychose serait un sentiment et un état d'esprit caractérisés par des croyances et par une rigidité cognitive (incapacité de modifier son état d'esprit) dans lesquels ces fausses croyances et ces fausses perceptions sont réelles et adoptées. Chez un patient psychotique, il y aurait un déséquilibre entre la structure préfrontale (exécutive) et la structure limbique

(émotionnelle) illustrée à la Figure 6. Cela peut s'expliquer par une hyperréactivité du circuit mésolimbique. (Joseph F. Goldberg and Stephen M. Stahl, 2021)

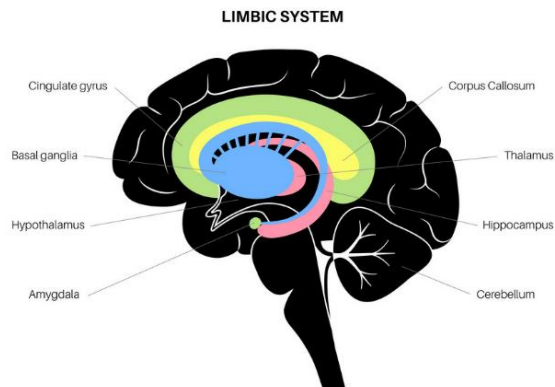


Figure 6 : Les composants du système limbique

Selon la littérature, ces psychoses s'expliquent par différents mécanismes :

- Déséquilibre dopaminergique
- Hypofonctionnalité NMDA
- Hyperactivité sérotoninergique

3.1.2 Déséquilibre dopaminergique

3.1.2.1 La dopamine

La dopamine est une catécholamine. C'est un neurotransmetteur synthétisé à partir de la tyrosine via l'intermédiaire L-dopa (voir Figure 7) et possédant un noyau catéchol. Un neurotransmetteur est une molécule synthétisée par des neurones et libérée dans les synapses.

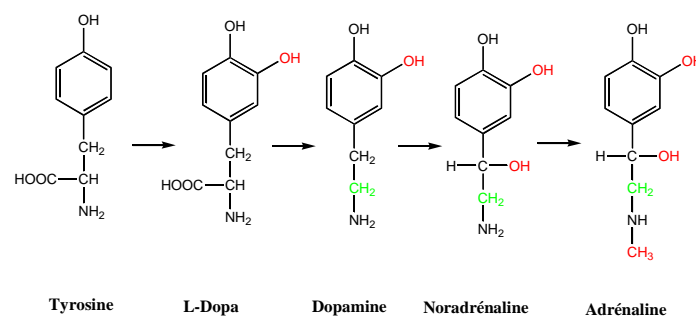


Figure 7 : Réaction de synthèse des catécholamines

Ces neurotransmetteurs agissent sur d'autres neurones ou sur d'autres cellules (cellules musculaires, glandes).

La dopamine est principalement impliquée dans le contrôle des fonctions motrices, dans la motivation ainsi que dans la voie de la récompense. Ses fonctions sont contrôlées par différentes zones du cerveau. (Berke, 2018)

Elle agit sur les récepteurs dopaminergiques, répartis sous forme de cinq sous-types ; D1-D2-D3-D4-D5. Ce sont des RcPG. Ils sont divisés en deux groupes, les D1 (RcD1 et RcD5) et D2 (RcD2, RcD3 et RcD4). Les D1 activent une sous-unité alpha S et provoquent donc une augmentation de l'activation de l'adénylate cyclase. Il en découle ainsi une libération d'AMPc. Tandis que les D2 activent une sous-unité alpha I et provoquent donc une inhibition de l'activité de l'adénylate cyclase et dès lors une diminution de l'AMPc intracellulaire.

Au vu du nombre de récepteurs, la dopamine possède plusieurs effets :

Au niveau périphérique :

- Vasodilatation rénale, mésentérique, coronaire et cérébrale favorisant un abaissement de la pression artérielle.
- Diminution de la libération de rénine et d'aldostérone.
- Inhibition de la motilité gastroduodénale, probablement par l'intermédiaire d'une inhibition de la sécrétion de la motiline.
- Nausées et vomissements par stimulation de la zone chémoréceptrice qui, bien que centrale, peut être atteinte par voie périphérique, sans nécessiter la traversée de la barrière hémato-encéphalique.

Au niveau central :

- Gestion des émotions.
- Gestion de la motilité.
- Inhibition taux de prolactine.

Ce sont les effets centraux qui sont importants dans le cadre de ce travail. Dans la schizophrénie, ce sont les récepteurs D2 qui sont impliqués et qui constituent donc la principale cible des traitements antipsychotiques.

3.1.2.2 Voies d'action dopaminergiques

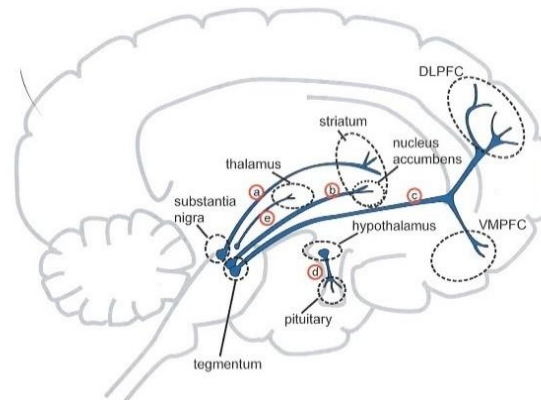


Figure 8 : Les différentes voies dopaminergiques du SNC

Cette Figure 8 montre les différentes zones « d'action » de la dopamine au niveau central ;

- La voie nigrostriée
- La voie mésolimbique
- La voie mésocorticale
- La voie tubéro-infundibulaire
- La cinquième voie reprend la substance grise périaqueducale, le mésencéphale ventral et encore d'autres structures non citées ici. Cette voie est encore peu connue et ne sera pas développée.

En fonction de la zone d'activité et de la quantité de dopamine libérée, les effets seront différents. (Joseph F. Goldberg and Stephen M. Stahl, 2021)

En effet, une hyperactivité des récepteurs dans la zone mésolimbique provoque les symptômes positifs de la schizophrénie. Tandis qu'une hypoactivité des récepteurs dans la zone mésocorticale provoque les symptômes négatifs. Ces deux voies sont donc ciblées par les antipsychotiques. Ces derniers ont pour but d'antagoniser les récepteurs de la voie mésolimbique afin de traiter les symptômes positifs et d'agoniser les récepteurs de la voie mésocorticale afin de traiter les symptômes négatifs.

La dopamine est également impliquée dans d'autres fonctions ; notamment dans la motricité ainsi que dans la régulation de la prolactinémie. La voie nigrostriée permet le contrôle de la mobilité et du mouvement. Un déficit de cette voie généralement dû aux antipsychotiques peut créer une rigidité et une hyperactivité musculaire se traduisant par des dyskinésies ou akinésies. Ces symptômes sont appelés syndromes extrapyramidaux.

Quant à la quatrième voie, la voie tubéro-infundibulaire, celle-ci contrôle la production de prolactine et peut être responsable de troubles endocriniens. La dopamine diminue la production de prolactine. Ces deux dernières voies n'interviennent pas dans l'apparition des symptômes schizophréniques.

Sur la Figure 9 sont représentées ces deux dernières voies dopaminergiques dont l'activation est normale chez un patient schizophrène. Cependant, les antipsychotiques ne sont pas spécifiques d'une de ces voies. Il se peut donc qu'un patient traité antipsychotiques ait des problèmes moteurs générés par la voie nigrostriée ou encore une hyperprolactinémie générée par la voie tubéro-infundibulaire.

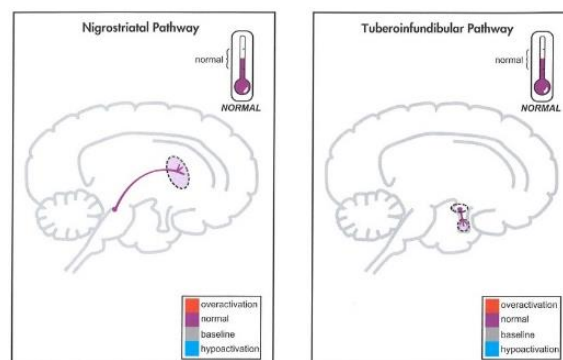


Figure 9 : Activité dopaminergique normale dans les zones nigrostriée et tubéro-infundibulaire

3.1.2.3 Déséquilibre

Le déséquilibre dopaminergique peut se traduire en réalité par une hyper ou hypostimulation des neurones dopaminergiques. Il peut également correspondre à une densité anormale de récepteurs dopaminergiques ou encore à une densité dopaminergique pré-synaptique anormale. (Stephen M. Stahl and Laurence Mignon, 2018)

Comme dit précédemment, la psychose s'accompagne d'hallucinations et de délires. Les hallucinations proviennent d'une suractivation dopaminergique au sein de l'hippocampe et du thalamus ainsi que d'une perte de connexion entre les deux. Les délires, quant à eux, découlent d'une suractivation du cortex préfrontal et d'un manque de désactivation du striatum et du thalamus. (Arciniegas, 2015)

Le déséquilibre dopaminergique ne fait pas seulement référence au niveau de dopamine mais aussi à la densité en récepteurs dopaminergiques. Selon la méta-analyse de Howes, l'hypothèse de la dopamine est la première idée étudiée pour expliquer la maladie. Des études post-mortem

sur les cerveaux de patients schizophrènes ont montré que la densité des récepteurs dopaminergiques D2-D3 au niveau du striatum est plus élevée. En effet, dans cette méta-analyse, l'objectif principal est de comparer la différence entre l'imagerie dopaminergique chez un patient schizophrène et chez un patient contrôle. Les résultats observés mettent en évidence la fonction pré-synaptique, les transporteurs dopaminergiques et les récepteurs dopaminergiques. Les résultats de la méta-analyse montrent une fonction pré-synaptique dopaminergique plus élevée chez les patients schizophrènes, aucune différence significative entre les deux groupes concernant les transporteurs dopaminergiques et un niveau de récepteurs D2-D3 plus élevé chez les schizophrènes que dans le groupe contrôle. (Howes et al., 2012)

Dans cette étude où la densité dopaminergique via PET scan est analysée, un biomarqueur radiotracer [18F]-FDOPA est utilisé afin de déterminer si l'antipsychotique AUT00206 peut altérer la synthèse dopaminergique des patients, de déterminer si ce changement peut être corrélé à certaines modifications au niveau de l'échelle des symptômes positifs et négatifs (PANSS) et finalement d'évaluer la fiabilité du radiotracer chez les patients atteints de schizophrénie. Il n'y a pas de différence significative entre le groupe placebo et le groupe intervention (AUT00206) concernant la synthèse de dopamine. Néanmoins, concernant l'échelle des symptômes, les auteurs montrent une réduction significative du score des symptômes positifs dans le groupe intervention. Il y a également une corrélation entre la réduction de dopamine au sein du striatum et la diminution de symptômes positifs. Concernant les symptômes négatifs, ces derniers ne sont pas significativement réduits. Donc, cela veut dire que si l'antipsychotique agit au niveau de la dopamine et qu'il réduit l'apparition des symptômes positifs, ceux-ci sont expliqués par cette augmentation de dopamine. (Angelescu et al., 2022)

Toutes ces différentes pistes sont appuyées par la théorie de Stahl. Sa théorie sur la pathologie est qu'il y a une hyperactivité dopaminergique dans certains endroits du cerveau et une hypoactivité dans d'autres endroits. Ce désordre dopaminergique explique les différents symptômes de la maladie à savoir les symptômes positifs, cognitifs et négatifs. (Stephen M. Stahl and Laurence Mignon, 2018) (Kesby et al., 2018)

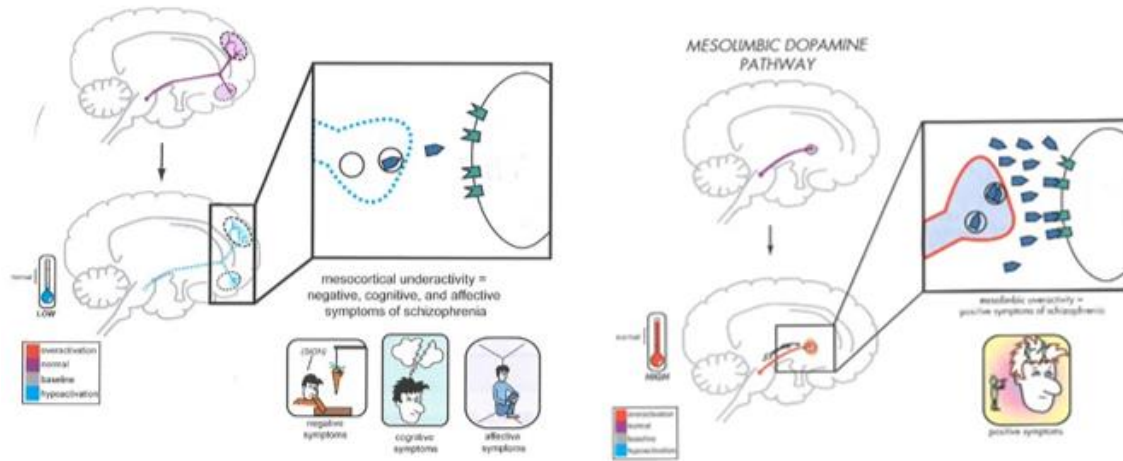


Figure 10 : Activité dopaminergique chez un schizophrène expliquant les symptômes positifs, négatifs et cognitifs

Cette Figure 10 représente « l'origine » des symptômes schizophréniques à savoir les symptômes positifs à droite et les symptômes cognitifs et négatifs à gauche. Dans son livre, Stahl parle des symptômes affectifs mais ceux-ci peuvent être considérés comme négatifs et ne sont donc pas développés dans ce travail.

3.1.3 Le récepteur NMDA

Il y a d'autres hypothèses qui peuvent être à l'origine des psychoses.

Effectivement, le glutamate fut la cible de plusieurs chercheurs.

Le glutamate est le principal neurotransmetteur activateur-exciteur du SNC. Il est synthétisé sur base de l'acide alpha-cétoglutarique.

Son effet d'excitation cellulaire est traduit par une augmentation de la perméabilité sodique et calcique, provoquant une dépolarisation membranaire et une excitation cellulaire. Une suractivation glutamatergique peut induire une cytotoxicité (Alzheimer).

Cette perméabilité aux cations se fait via l'activation des récepteurs glutamatergiques. Ceux-ci peuvent être ionotropiques (NMDA, AMPA, K) ou métabotropiques (mGlu 1- 8). Le récepteur impliqué dans le développement des psychoses est le récepteur acide-N-méthyl-D-aspartique (NDMA) qui est donc un récepteur canal laissant entrer selon le gradient de concentration les ions calcium et sodium.

Le système endocannabinoïde agit sur le récepteur NMDA en régulant son activité et protégeant les cellules contre l'excitotoxicité. Il agit comme régulateur physiologique négatif du récepteur NMDA. (Sánchez-Blázquez et al., 2014)

Ce récepteur NMDA serait moins fonctionnel chez les patients souffrant de psychoses. Cette hypo-fonction est en lien avec l'hyperactivité mésolimbique. Sur la Figure 11 ci-dessous est représentée cette hypo-activation du neurone glutamate, ce qui engendre une suractivation du neurone dopaminergique.

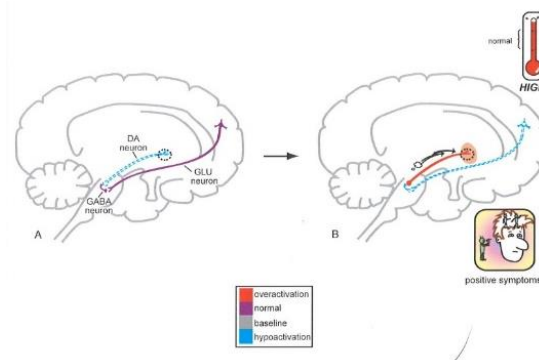


Figure 11 : Activité glutamatergique expliquant la suractivation dopaminergique

Plusieurs études montrent que le récepteur NMDA joue un rôle dans le développement des symptômes schizophréniques.

En effet, certaines drogues psychotropes comme la kétamine ou le PCP (phénylcyclidine) bloquant le récepteur NMDA provoquent des symptômes positifs, cognitifs et négatifs chez des personnes saines et empirent les symptômes existants des patients schizophrènes. (Abdallah et al., 2018) (Beck et al., 2020) (Haaf et al., 2018)

En résumé, les patients atteints de schizophrénie possèdent des récepteurs NMDA peu fonctionnels. Dès lors, l'activité glutamatergique y est réduite et l'activité dopaminergique y est augmentée. Cette hausse d'activité se traduit principalement par des symptômes positifs de la maladie. Cette hypofonctionnalité est également mise en lien avec la consommation de cannabis qui régule négativement l'action du glutamate. (Stephen M. Stahl, 2020)

3.1.4 La sérotonine

= 5-hydroxytryptamine

La sérotonine est un neurotransmetteur dérivé du tryptophane, un acide aminé protéinogène. Elle agit sur les récepteurs sérotoninergiques classés en sept sous-types 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ et 5-HT₇. Ce sont tous des récepteurs couplés à une protéine G sauf le 5-HT₃ qui est un récepteur ionotropique perméable aux cations sodium et potassium. Les effets de la sérotonine au niveau du système nerveux central sont nombreux et complexes, encore mal connus mais d'une importance considérable sur le plan pharmacologique car de nombreux médicaments agissent par son intermédiaire. Elle intervient dans la régulation du sommeil (synthèse mélatonine), de l'humeur (cible des antidépresseurs) ainsi que l'apparition d'états psychotiques (cible des antipsychotiques atypiques).

Le récepteur impliqué dans le traitement de la schizophrénie est le 5HT2A. En effet, l'activation de ce récepteur engendre l'apparition d'épisodes psychotiques. Les agonistes de ce récepteur comme le LSD (diéthylamide de l'acide lysergique) ou la mescaline sont de puissants hallucinogènes et provoquent donc également des symptômes positifs. (Diez-Alarcia et al., 2021)

Certaines études ont mesuré l'activité des récepteurs sérotoninergiques sur des cerveaux post-mortem de patients schizophrènes et de patients sains. La densité des récepteurs 5HT2A a été mesurée chez des personnes schizophrènes traitées ou non par antipsychotiques en comparaison avec des personnes saines.

Dans cette étude de Diez-Alarcia, la mesure a été prise à l'aide de radio-marqueurs ayant une activité agoniste (LSD), antagoniste (falsansérine-MDL) et agoniste inverse (altansérine). Les résultats de l'étude montrent que chez un patient schizophrène, la liaison de l'agoniste sur les récepteurs est augmentée, la liaison de l'agoniste inverse est diminuée et la liaison de l'antagoniste est inchangée. Dans le cas de la schizophrénie non traitée par antipsychotiques, le récepteur 5HT2A est donc plus sensible à une activité agoniste et a donc tendance à sur-libérer le neurotransmetteur. (Diez-Alarcia et al., 2021)

En résumé, chez un patient schizophrène, le récepteur 5HT2A est plus sensible et est plus enclin à être activé pour développer des psychoses. Ce récepteur est donc la cible des molécules antipsychotiques atypiques qui agissent comme antagonistes au niveau de la voie mésocorticale et nigrostriée.

3.2 Effets du cannabis

Le cannabis une fois administré, va engendrer certains effets généralement recherchés par le consommateur. Dans ce point sont discutés les effets du cannabis lorsque celui-ci est pris de façon récréative.

3.2.1 Effets généraux

Lorsqu'on consomme du cannabis, celui-ci induit certains effets sur le corps. Ceux-ci peuvent être immédiats ou non, positifs ou négatifs, à court ou long-terme, recherchés ou non.

Les effets diffèrent selon la quantité consommée, selon la voie d'administration, selon l'endroit d'action des cannabinoïdes et selon le type de récepteurs activés.

Le cannabis peut être administré par ingestion ou par inhalation. Généralement, pour un effet immédiat, les consommateurs inhalent le cannabis. Sa lipophilie permet une bonne pénétration tissulaire ainsi qu'un passage rapide de la barrière hémato-encéphalique. Le cannabis ingéré quant à lui met plus de temps à démontrer ses effets.

Comment le cannabis agit-il sur le corps ?

Le cannabis est constitué de cannabinoïdes qui agissent sur les RCB1 et RCB2. Ces récepteurs sont distribués dans tout le corps mais principalement dans le système nerveux central (CB1) et au niveau du système immunitaire constitué du thymus, de la rate, des vaisseaux lymphatiques (CB2).

Les cannabinoïdes présents dans le cannabis sont donc des cannabinoïdes exogènes, ils vont donc activer les RcPG et enclencher une cascade de signalisation basée sur la diminution du taux d'AMPc expliquée au point 1.1.2.4.

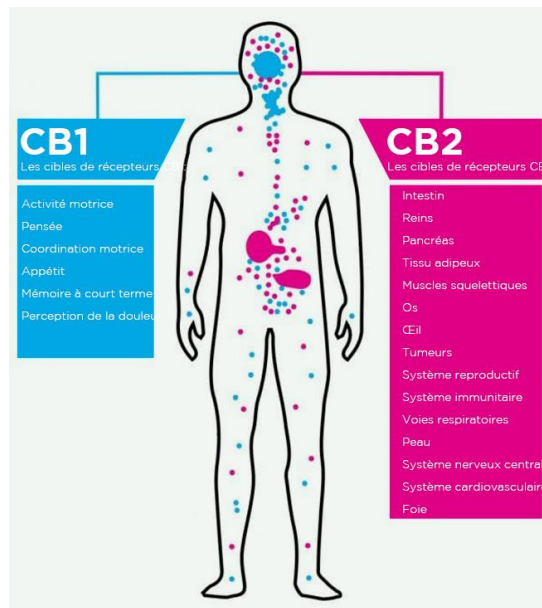


Figure 12 : Distribution des récepteurs endocannabinoïdes dans le corps humain

Comme le montre la Figure 12, les récepteurs se distribuent dans tout le corps. En fonction du type de récepteurs et de l'endroit dans lequel il se trouve, les effets du cannabis sont différents. Lorsqu'on consomme du cannabis, celui-ci peut provoquer diverses conséquences comme :

- Une somnolence
- Une augmentation de l'appétit
- Des psychoses
- Des troubles de la perception
- Des troubles de l'attention et de la mémoire
- Des palpitations, de la tachycardie
- Des spasmes musculaires

(Lafaye et al., 2017) (Kroon et al., 2021) (Urits et al., 2021)

Ce qui est assez intéressant pour ce travail, c'est la génération de psychoses suite à la consommation de cannabis. Par quel mécanisme le cannabis peut-il causer un état psychotique ?

3.2.2 Effets centraux

Les récepteurs aux cannabinoïdes, principalement les RCB1, sont présents en grande quantité au niveau du système nerveux central. Le cannabis provoque donc plusieurs effets au niveau central comme cité précédemment (somnolence, psychoses, troubles de l'attention).

Le cannabis est une substance addictive, elle provoque chez le consommateur un sentiment de craving² et de manque lorsqu'elle n'est pas suffisamment consommée. Cela est dû aux effets sur la voie de la motivation ou voie de la récompense.

3.2.2.1 Voie de la récompense et cannabis

Le cannabis est une substance addictive. Cela signifie que le patient qui en consomme peut en devenir addict. Ces substances addictives agissent sur la voie de la récompense. Cette voie est un ensemble de neurones dopaminergiques qui s'étendent de l'aire tegmentale ventrale (VTA) jusqu'au noyau accumbens (NA) (voir Figure 13). Ce système de récompense permet de fournir un sentiment de motivation chez la personne en libérant une certaine quantité de dopamine au niveau de SNC. Les drogues agissent au niveau de cette voie et favorisent la libération de dopamine. Dès lors, le sentiment de récompense est accentué et associé à la prise de substance. La dopamine est le seul neurotransmetteur libéré sous action de toutes les drogues (stimulant, opioïde, alcool, nicotine et THC) et qui renforce donc les effets de celles-ci et favorise le phénomène d'addiction. (Stephen M. Stahl, 2020)

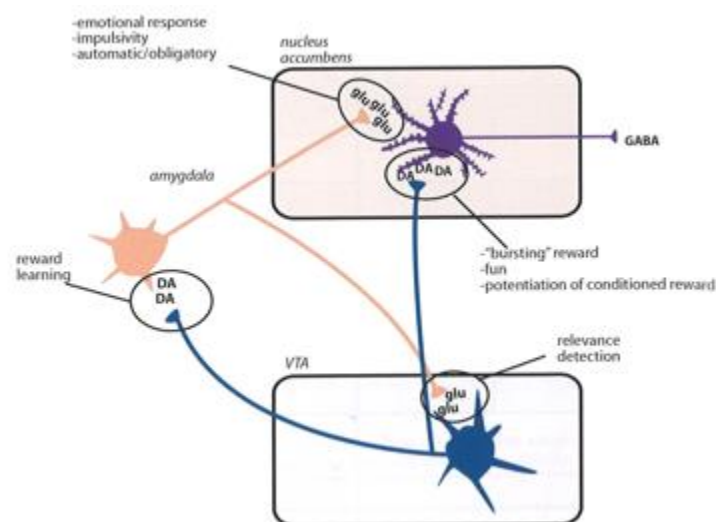


Figure 13 : La voie de la récompense

² Besoin irréprensible de consommer

L'action du cannabis sur les neurones présynaptiques entraîne principalement une action sur les terminaisons nerveuses des neurones glutamatergiques et gabaergiques. Il en découle une diminution de la libération des neurotransmetteurs respectifs (glutamate et GABA). Les phytocannabinoïdes agissent directement sur la VTA et sur le NA en traduisant un effet de neuromodulation (voir Figure 14). Cette voie de la récompense est le siège de l'addiction et provoque chez le consommateur un sentiment de besoin de consommation. Le patient consomme encore et encore. (Stephen M. Stahl, 2020)

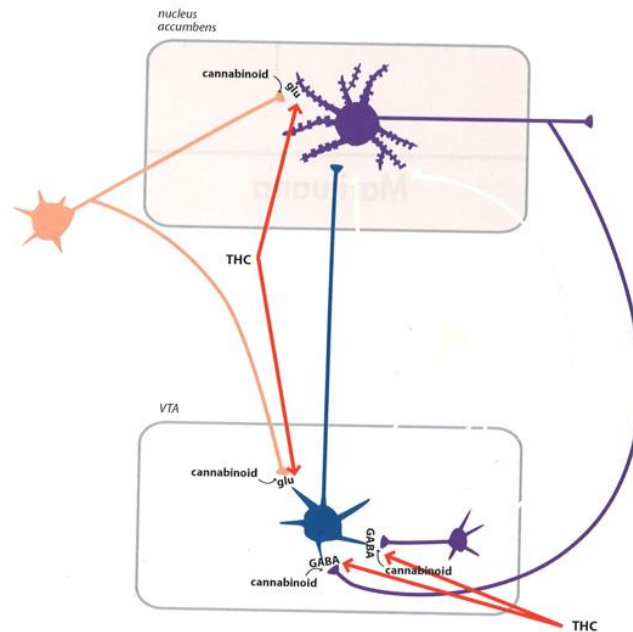


Figure 14 : Action des phytocannabinoïdes sur la voie de la récompense

3.2.2.2 Effets sur les neurones

Le cannabis agit sur ses récepteurs situés principalement sur les neurones.

Comment le cannabis agit sur les neurones ?

Les RCB1 se situent au niveau pré-synaptique des neurones gabaergiques et glutamatergiques. Le cannabis et les endocannabinoïdes agissent directement sur ces neurones pré-synaptiques, cela leur confère donc une action rétrograde. (Murray et al., 2016).

Par conséquent, lorsqu'on consomme du cannabis, il y a une activation des RCB1 sur les terminaisons nerveuses des neurones gabaergiques dans la VTA, et inhibition de la libération de GABA. (Urits et al., 2020) (Nestoros et al., 2017)

La désinhibition des neurones dopaminergiques du NA s'explique par une augmentation de la concentration calcique intracellulaire. Ce calcium active la diacylglycérol lipase qui est une enzyme de synthèse du 2-arachidonyleglycérol, un cannabinoïde endogène. Cet endocannabinoïde est libéré et peut agir à son tour sur les RCB1 et RCB2. (Oleson and Cheer, 2012)

De plus, la désinhibition du neurone dopaminergique engendre la libération de dopamine dans le noyau accumbens se traduisant donc par un certain sentiment de plaisir. Dans le noyau accumbens, les neurones dopaminergiques sont issus de la voie mésolimbique. Il y a donc un renforcement de cette voie. C'est le principe d'addiction, celui-ci peut être expliqué par deux phénomènes dans le cas présent :

- I. Une désensibilisation dopaminergique due à la surstimulation des récepteurs ainsi qu'une augmentation de la demande en dopamine.
- II. Une tolérance vis-à-vis de la substance consommée : le renforcement signifie que les récepteurs se désensibilisent de leurs ligands. Il faudra consommer d'avantage de substance pour avoir les mêmes résultats. (Oleson and Cheer, 2012) (Pierce and Kumaresan, 2006) (Urits et al., 2021)

La tolérance est un phénomène de désinhibition qui a lieu au niveau des récepteurs. Dans ce cas-ci, les récepteurs dopaminergiques et cannabinoïdes sont des RcPG. La désensibilisation de ceux-ci se fait via la phosphorylation de la protéine G, empêchant ensuite la liaison du ligand au récepteur. Cela constitue déjà une première désensibilisation. Ensuite, cette phosphorylation permet l'activation de la voie des arrestines. Cette voie permet finalement l'internalisation des récepteurs. Il y a donc une diminution d'activité du ligand.

3.2.2.3 Effets sur la dopamine

La prise de cannabis provoque une augmentation de la libération de dopamine. Le niveau de dopamine augmente au sein de plusieurs structures du SNC.

Le niveau de dopamine augmente aussi dans le striatum, notamment dans le striatum associatif qui agit comme un modulateur de communication entre le système limbique et le système moteur. Cette augmentation cause des dysfonctions des voies de signalisations ce qui peut provoquer l'apparition de désillusions notamment. Le déséquilibre dopaminergique au sein du

striatum peut également donner des problèmes de cognition ainsi que des hallucinations auditives. (McCutcheon et al., 2019)

Le niveau de dopamine augmente également dans le système mésolimbique. Cette libération favorise l'apparition de symptômes comme des épisodes psychotiques ou des illusions. Ces symptômes peuvent être associés aux symptômes positifs caractérisant la maladie. Le système limbique fait partie du dogme de la schizophrénie car il a toujours été pointé comme l'endroit clé responsable de la maladie. Une augmentation de dopamine à cet endroit favorise l'apparition de psychoses. (McCutcheon et al., 2019)

Le cannabis pourrait donc provoquer des épisodes psychotiques chez la personne qui en consomme.

Dès lors, un lien peut-il être établi entre la prise de cannabis et l'apparition de psychoses ?

3.3 Cannabis et psychoses

La thématique de ce travail est de montrer un lien entre le cannabis et la schizophrénie. Ce lien ne doit pas forcément être causal car il y a plusieurs facteurs à prendre en compte pour établir une causalité. Cependant, il y a des points communs entre les deux composantes.

Au vu de ce qui a été développé précédemment, le patient schizophrène souffre, notamment, d'un déséquilibre dopaminergique qui est à l'origine de troubles psychotiques. Quant au cannabis, il favorise un état de psychose en augmentant la libération de dopamine au sein du SNC. Il y a donc peut-être un lien entre la prise de cannabis et l'apparition de la schizophrénie ?

Le lien entre les deux peut venir du principe de « reverse causality », où l'évènement A peut favoriser l'évènement B et inversement. Est-ce que les patients schizophrènes fument plus de cannabis car ils sont atteints psychologiquement ? Ou est-ce que les patients deviennent schizophrènes car ils ont consommé trop de cannabis ?

Il a été prouvé que les patients atteints de schizophrénie sont plus susceptibles de consommer des substances illicites que les patients sains. Ils sont également plus vulnérables face à l'addiction à la nicotine, à l'alcool ou encore au cannabis.

- I. Les patients schizophrènes fument davantage de tabac que la population générale. Plus de 50% des schizophrènes consomment du tabac. Il existerait des facteurs

généétiques communs qui expliqueraient cette dépendance nicotinique. Un locus sur le chromosome 15 présent chez ces patients serait le principal locus prédisposant la dépendance à la nicotine. (Isuru and Rajasuriya, 2019) (Hartz et al., 2018) (D B Hancock and G W Reginsson, 2015)

Cette surconsommation nicotinique peut s'expliquer par le fait que la nicotine améliore les fonctions cognitives des patients et contrecarre certains effets des antipsychotiques au niveau musculaire. (Manseau and Bogenschutz, 2016)

- II. Les patients schizophrènes ont tendance à consommer beaucoup d'alcool. En effet ces patients consomment trois fois plus que la population générale. Il y aurait un polymorphisme commun entre la maladie et l'utilisation excessive d'alcool, le gène BDNF (facteur neurotrophique dérivé du cerveau, protéine capable de réguler le développement des neurones). Le polymorphisme n'est pas spécifique pour une addiction seule, cela signifie qu'il y a une vulnérabilité addictive chez les personnes souffrant de troubles mentaux. (Archibald et al., 2019)
- III. Le cannabis est la substance illicite la plus consommée par les patients schizophrènes. Cette consommation s'explique par une utilisation en automédication, les patients consomment du cannabis pour compenser leurs symptômes. De plus, les psychoses accentuent le besoin de consommer du cannabis. Le lien avec la schizophrénie peut être appliqué comme tel : les patients schizophrènes sont plus susceptibles de souffrir d'addiction, principalement au cannabis, ce dernier pouvant être utilisé en automédication. (Manseau and Bogenschutz, 2016)

Il a également été prouvé, par des études observationnelles sur des cohortes de patients consommant du cannabis régulièrement, que ces derniers pouvaient développer des états psychotiques. Cela pourrait-il enclencher le développement de la maladie ?

3.3.1 Cannabis, addiction et automédication

Les patients schizophrènes sont très susceptibles de développer une addiction. Ils sont plus enclins à consommer comme tout patient atteint d'un trouble psychologique. Comme évoqué dans l'introduction, les patients souffrant de problèmes psychologiques possèdent des gènes de vulnérabilité, qui influencent leur comportement face aux drogues et face à l'addiction.

La voie de la récompense chez les patients schizophrènes est déjà altérée et pousse donc peut-être davantage à la consommation. (Buckley et al., 2009) (Bennett et al., 2009) (Thoma and Daum, 2013)

Le cannabis ayant un effet euphorisant et anxiolytique peut être utilisé par les patients atteints en vue de diminuer principalement leurs symptômes négatifs. En résumé, le cannabis peut être utilisé en automédication dans le but de faciliter le contact social, diminuer l'anxiété du patient et dès lors surpasser les symptômes négatifs de la maladie. (Turna et al., 2017) (Van Mastrigt et al., 2004) (Green et al., 2005)

3.3.2 Cannabis induit des psychoses

La consommation de cannabis est devenue courante et facile d'accès depuis une vingtaine d'années. Dès lors, quiconque peut en consommer de manière illimitée. Cela a des répercussions sur la santé du consommateur. En effet, la consommation de cannabis à long terme peut provoquer des troubles cognitifs ainsi que des symptômes psychotiques.

Plusieurs études longitudinales ont montré que les consommateurs de cannabis avaient plus de risques de développer des épisodes psychotiques que des non-consommateurs. Certaines de ces études sont développées dans ce point.

3.3.2.1 Relation cannabis-psychoses

- Cette première méta-analyse résume les données issues de 10 études (cas-contrôle, cross-sectional, cohorte) . Ces articles ont été sélectionnés sous base de certains critères : la consommation de cannabis sous différentes fréquences a lieu avant le développement des psychoses et les psychoses sont évaluées avec des mesures cliniques établies. Les résultats sont traduits en odds-ratio (OR). Cet OR signifie rapport de cotes, c'est une manière de calculer le risque de manière relative. Dans ce cas-ci, l'évènement recherché est l'apparition de psychoses, c'est donc un évènement défavorable. Dès lors, si :
 - OR = 1 alors il n'y a aucune amélioration du traitement (idem RR = 1).
 - OR < 1 alors le traitement améliore la situation.

- OR est > 1 alors le traitement aggrave la situation.

Le résultat global calculé est de 3,90. Cela signifie que l'évènement (développement de psychoses) est aggravé par l'exposition (consommation de cannabis). (Marconi et al., 2016)

- Une autre revue reprend les données d'études de cohorte sur des patients consommant du cannabis fréquemment. L'évènement observé est l'apparition d'épisodes-expériences psychotiques ou diagnostic de schizophrénie. Cette revue énonce également certains facteurs confondants, qui, ajoutés à la consommation de cannabis favoriseraient davantage l'apparition d'épisodes psychotiques. Comme par exemple l'âge de consommation, des traumatismes durant l'enfance, la variété de cannabis ou encore les variations génétiques. Les résultats ici sont donnés en RC, OR ajusté. L'ajustement est utile lorsqu'il y a présence de variables confondantes et que ces dernières ne sont pas distribuées de manière équitable dans chaque groupe. Les résultats varient de 1,12 à 2,91. Cela signifie que l'évènement est favorisé par la consommation de cannabis tout en prenant en compte les différents facteurs confondants. (Suzanne H.Gage et al., 2016)
- Une étude cas-contrôle a été réalisée à Londres pour évaluer la proportion de patients souffrant de leurs premiers épisodes de psychoses causés par une consommation de cannabis. Les patients sont âgés de 18 à 65 ans, consomment du cannabis et souffrent de leur premier épisode psychotique.

Les résultats en OR lorsque la consommation est :

- Moins d'une fois semaine = 0,58
- D'une fois chaque semaine = 1,04
- Quotidienne = 3,04

Cette étude montre une relation dose-dépendante entre la consommation de cannabis et le risque de développer un épisode psychotique. Plus on consomme du cannabis, plus l'apparition de psychoses est aggravée. (Di Forti et al., 2015)

3.3.2.2 *Relation cannabis-psychose et relation endocannabinoïdes-schizophrénie*

Cette revue est plus complète que les autres en termes d'association car elle s'attarde sur plusieurs points. Elle commence par analyser si le cannabis peut provoquer des psychoses et ensuite elle examine le système endocannabinoïde chez les patients schizophrènes.

Concernant les études analysant les psychoses associées aux cannabinoïdes, les investigateurs administraient une certaine dose de THC aux patients allant de 2,5 à 10mg/jour. Les psychoses étaient mesurées par les échelles PANSS et CADSS, par IRM ou encore par mesure de la dopamine libérée in vivo. Les résultats montrent que le THC provoque des symptômes positifs (perceptions sensorielles, hallucinations), une dépersonnalisation et des troubles conceptuels. Le cannabis provoque donc des événements psychotiques via son composant le THC.

Les résultats sont définis par le risque ajusté, celui-ci varie de 1,5 à 4,5. Cela confirme encore un peu plus que la prise de cannabis aggrave l'apparition de psychoses.

Enfin, la revue étudie le système endocannabinoïde chez le patient schizophrène. Elle résume les données de plusieurs études. Pour analyser le système endocannabinoïde, les chercheurs ont analysé le taux d'anandamide dans le liquide céphalo-rachidien, qui, chez un patient sain est présente en faible quantité. Or, chez un patient schizophrène, le taux d'anandamide est jusqu'à huit fois plus élevé. De plus, une étude post-mortem a montré que la liaison des endocannabinoïdes aux RCB1 est plus élevée dans le cortex cérébral des patients schizophrènes. Le nombre de récepteurs et leur affinité sont plus élevés. En résumé, le système endocannabinoïde est anormale chez un schizophrène et cela pourrait être une raison pour laquelle le patient consomme davantage de cannabis et est plus vulnérable aux psychoses. (Murray et al., 2017) (Volk and Lewis, 2016)

3.3.2.3 Relation psychoses-cannabis

Cette méta-analyse résume les données issues de 30 études qui tentent d'évaluer si les personnes à haut risque de psychoses souffrent également de troubles de consommation de cannabis. La relation est inversée, l'évènement défavorable dans ce cas-ci est la consommation de cannabis. Les patients souffrant de psychoses sont plus enclins à souffrir d'addiction au cannabis que les personnes saines. L'OR pour le groupe de patients psychotiques est de 5 avec une p-valeur de 0,001. Cela signifie que le résultat n'est pas dû au hasard. Les résultats montrent que les personnes à haut risque de psychoses avaient déjà consommé du cannabis dans leur vie. (Carney et al., 2017)

3.3.2.4 *Relation polymorphismes-psychoses induites par cannabis*

Cette revue s'attarde plutôt sur l'implication des polymorphismes génétiques dans les psychoses déclenchées par la prise de cannabis. Les gènes concernés sont COMT, AKT, DAT1 et BDNF.

COMT est le gène qui code pour la transcription de la catécholamine-o-méthyltransférase. C'est une enzyme qui permet la dégradation des catécholamines, celle-ci serait moins fonctionnelle chez les patients schizophrènes. Ce polymorphisme est le plus étudié pour son implication dans la maladie. Certaines études ont montré que les porteurs de l'allèle COMT Valine158 étaient plus susceptibles de développer des symptômes psychotiques s'ils étaient des consommateurs de cannabis à l'adolescence. (Caspi et al., 2005)

AKT1 est le gène qui code pour la synthèse de la protéine kinase B. Les protéines kinases sont essentielles pour la signalisation cellulaire. Cette enzyme est essentielle dans la signalisation et le développement du système nerveux. Elle est notamment impliquée dans les transports de dopamine et noradrénaline. Le polymorphisme du gène rend l'enzyme moins fonctionnelle, le transport de monoamines est donc compromis.

Les gènes DAT1 et BDNF ont été moins étudiés mais néanmoins, ils pourraient être impliqués dans l'apparition d'épisodes psychotiques induits par le cannabis. DAT1 code pour le transporteur de la dopamine, qui agit au niveau de la recapture de la dopamine au niveau des synapses. Les porteurs du polymorphisme ont une sensibilité accrue aux effets psychoactifs du THC. Concernant le gène BDNF, il joue un rôle dans la signalisation sérotoninergique, le développement des cellules gliales, des neurones de l'hippocampe et du cortex cérébral. Les polymorphismes associés à ce gène ne sont pas encore très connus. (Carvalho and Vieira-Coelho, 2022)

Cette revue montre que les polymorphismes génétiques associés à une consommation de cannabis peuvent favoriser le déclenchement d'épisodes psychotiques.

3.3.3 *Lien entre les deux*

Ces études ont pu montrer une relation entre la prise de cannabis et l'apparition de psychoses. Cette relation n'est pas causale, les études positionnent plutôt le cannabis comme facteur

défavorable et comme facteur de risque. Cela signifie que la schizophrénie peut se développer chez un individu sans que celui-ci consomme du cannabis. Néanmoins si cet individu consomme du cannabis de manière régulière, la probabilité de développer la pathologie augmente. De plus, si cette consommation de cannabis est associée à d'autres facteurs comme des polymorphismes génétiques ou une fragilité psychologique, le risque de psychoses et de symptômes schizophréniques augmente considérablement.

Précédemment a été évalué l'état d'un cerveau schizophrène et l'état d'un cerveau d'un consommateur de cannabis. Les deux situations ont un point en commun : le niveau de dopamine. En effet, la libération de dopamine est extrêmement élevée dans les deux situations. Les conséquences de cette augmentation dopaminergique sont semblables et peuvent être mises en parallèle. Les points communs relevés sont :

- Le développement de psychoses
En effet, les psychoses sont expliquées par une augmentation dopaminergique au sein du SNC.
- Le phénomène d'addiction
Ce phénomène est alimenté par la libération de dopamine dans la voie de la récompense.

Dès lors, le lien entre la schizophrénie et le cannabis peut être interprété comme suit :

- Schizophrénie, cannabis et psychoses
- Schizophrénie, cannabis et addiction

La schizophrénie est caractérisée par le développement de psychoses, celles-ci sont favorisées par la prise de cannabis. En effet, dans le point précédent plusieurs études ont montré que le cannabis peut être considéré comme un facteur de risque pour la formation de crises psychotiques. Ici la relation entre les deux est que le cannabis favorise, chez certaines personnes prédisposées, le développement de la maladie.

Cependant, cette théorie peut être inversée. En effet, la relation peut être établie en positionnant la maladie comme facteur favorisant la consommation de cannabis. Les patients souffrant de schizophrénie sont plus fragiles et vulnérables face aux addictions. Ils consomment davantage de substances. Substances qui par la suite, peuvent traiter leurs symptômes ou les aggraver.

Il existe donc plusieurs liens entre la SCZ et le cannabis :

- Les patients schizophrènes consomment plus facilement des substances addictives, notamment du cannabis.

- Le cannabis favorise l'apparition d'épisodes psychotiques et peut aggraver les symptômes dont le patient schizophrène souffre.

4. Conclusion

Une pathologie psychiatrique s'explique idéalement par les symptômes qu'elle provoque. Pour comprendre ces derniers, il faut s'intéresser aux mécanismes pathologiques. Une explication a été réalisée pour le patient schizophrène et pour le patient consommateur de cannabis.

La schizophrénie se traduit par divers symptômes déclenchés principalement par un désordre au sein des voies dopaminergiques. Le taux de dopamine est généralement trop élevé ce qui explique l'apparition d'hallucinations et délires qui caractérisent en réalité *les psychoses*.

Dans ce travail, pour établir un lien entre les deux composantes, il a fallu réaliser une comparaison entre un cerveau schizophrène et un cerveau d'un consommateur de cannabis. Le point commun important relevé est l'effet exercé sur les fonctions dopaminergiques au niveau du SNC.

Ensuite il a fallu prouver par des recherches, qu'il y avait un lien entre ces deux composantes.

Les études observationnelles ont montré que le cannabis aggravait le développement de psychoses. Celles-ci peuvent apparaître sans la présence de cannabis mais si ce dernier est présent, il peut aggraver ou déclencher de manière plus rapide et ou importante les situations de psychoses.

Les patients peuvent déjà être prédisposés aux psychoses ou peuvent déjà souffrir de psychoses. Cette prédisposition s'explique par la présence dès la naissance, de certains polymorphismes modifiant les voies de signalisations dopaminergiques ou autres au sein du SNC. Ces polymorphismes peuvent être présents sans pour autant déclencher la pathologie. S'ils sont présents chez un individu et que ce dernier consomme du cannabis, le risque de développer la pathologie est plus élevé.

De plus, il y a certaines prédispositions génétiques qui vulnérabilisent les patients face aux addictions. En effet, les personnes psychotiques et souffrant de problèmes psychologiques consomment beaucoup plus de substances notamment du cannabis car il est facile d'accès et bon marché.

Existe-t-il un lien éventuel entre le cannabis et la schizophrénie ?

Il existe un lien entre le cannabis et la schizophrénie. Cependant le lien n'est pas causal. Le cannabis ne provoque pas directement la maladie. Il est plutôt considéré comme un facteur

déclencheur de psychoses. Le cannabis ne provoque pas la schizophrénie mais il contribue plutôt au développement de psychoses, qui chez une personne prédisposée, pourrait provoquer des symptômes schizophréniques. Le lien est à mettre plutôt sur l'apparition de psychoses, qui par la suite, pourraient pousser encore plus à la consommation de cannabis et dès lors pourraient provoquer des symptômes relatifs à la maladie.

En résumé, il existe un lien entre la prise de cannabis et la schizophrénie. Le cannabis est un facteur déclencheur, un facteur aggravant l'apparition de psychoses. Ce lien dépend toutefois d'autres facteurs comme le contexte génétique, le pourcentage de THC présent dans le cannabis, la quantité de cannabis consommée ou encore la fragilité psychique du consommateur.

5. Discussion – Avis personnel

Au terme de ce travail, j'ai étudié le lien qui pouvait exister entre la prise de cannabis et le développement de la schizophrénie.

Le lien présent n'est pas un lien causal. En effet, la prise de cannabis ne cause pas directement la pathologie. Pour arriver à cette conclusion, je me suis basée principalement sur des études observationnelles qui récoltent des données à partir d'un groupe d'individus consommant déjà du cannabis. Le degré de confiance-fiabilité des études diffère en fonction du type de preuve. Les études observationnelles utilisées font partie du Grade C (niveaux 3 et 4) des recommandations, elles ont un faible niveau de preuve scientifique. Une étude ne se définit pas seulement que par son type mais il faut tout de même rester vigilant à la présence de biais ou à la fiabilité des résultats.

Les études avec un niveau de preuve plus élevé sont les plus difficiles à générer. Peu d'études cliniques abordant les effets du cannabis sont réalisées. Que ce soit chez l'animal ou chez l'homme. Le niveau de preuve n'est donc pas forcément relevé.

Ce manque d'études cliniques pourrait être amélioré ? Serait-il possible de faire davantage d'études tout en respectant les exigences d'un comité d'éthique ?

Quelques études ont déjà été réalisées à ce sujet. Les investigateurs administrent aux patients une certaine quantité de THC et mesurent les effets provoqués par celui-ci. Tout dépend de la quantité de THC administré ainsi que la périodicité des prises. (Murray et al., 2017)

Différentes études sur l'animal pourraient être réalisées en premier lieu en administrant du THC aux patients, à des dosages différents et à des périodicités différentes. L'outcome observé serait par exemple le taux de dopamine libéré, des imageries cérébrales analysant des modifications structurelles, neurochimiques ou fonctionnelles.

Chez l'homme, l'outcome pourrait être plus complet étant donné qu'on pourrait obtenir le ressenti des patients en plus des données issues de l'imagerie médicale. On pourrait quantifier les symptômes psychotiques grâce à des échelles déjà existantes comme PANSS. Cela pourrait être intéressant d'avoir davantage d'études cliniques à ce sujet étant donné l'expansion du cannabis. Ce dernier est de plus en plus utilisé dans la population générale, des études cliniques traitant les effets du cannabis ne seraient pas superflues.

6. Bibliographie

Abdallah, C.G., De Feyter, H.M., Averill, L.A., Jiang, L., Averill, C.L., Chowdhury, G.M.I., Purohit, P., de Graaf, R.A., Esterlis, I., Juchem, C., Pittman, B.P., Krystal, J.H., Rothman, D.L., Sanacora, G., Mason, G.F., 2018. The effects of ketamine on prefrontal glutamate neurotransmission in healthy and depressed subjects. *Neuropsychopharmacology* 43, 2154–2160. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0136-3>

Angelescu, I., Kaar, S.J., Marques, T.R., Borgan, F., Veronesse, M., Sharman, A., Sajjala, A., Deakin, B., Hutchison, J., Large, C., Howes, O.D., 2022. The effect of AUT00206, a Kv3 potassium channel modulator, on dopamine synthesis capacity and the reliability of [18F]-FDOPA imaging in schizophrenia. *J. Psychopharmacol. (Oxf.)* 36, 1061–1069. <https://doi.org/10.1177/02698811221122031>

Archibald, L., Brunette, M.F., Wallin, D.J., Green, A.I., 2019. Alcohol Use Disorder and Schizophrenia or Schizoaffective Disorder. *Alcohol Res. Curr. Rev.* 40, arcr.v40.1.06. <https://doi.org/10.35946/arcr.v40.1.06>

Arciniegas, D.B., 2015. Psychosis. *Contin. Lifelong Learn. Neurol.* 21, 715–736. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000466662.89908.e7>

Beck, K., Hindley, G., Borgan, F., Ginestet, C., McCutcheon, R., Brugger, S., Driesen, N., Ranganathan, M., D'Souza, D.C., Taylor, M., Krystal, J.H., Howes, O.D., 2020. Association of Ketamine With Psychiatric Symptoms and Implications for Its Therapeutic Use and for Understanding Schizophrenia. *JAMA Netw. Open* 3, e204693. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.4693>

Bennett, M.E., Bellack, A.S., Brown, C.H., DiClemente, C., 2009. Substance dependence and remission in schizophrenia: A comparison of schizophrenia and affective disorders. *Addict. Behav., Research Advances in Comorbidity of Substance Misuse and Mental Disorders* 34, 806–814. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2009.03.023>

Berke, J., 2018. What does dopamine mean? *Nat. Neurosci.* 21, 787–793. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0152-y>

Buckley, P.F., Miller, B.J., Lehrer, D.S., Castle, D.J., 2009. Psychiatric Comorbidities and Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 35, 383–402. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn135>

Carney, R., Cotter, J., Firth, J., Bradshaw, T., Yung, A.R., 2017. Cannabis use and symptom severity in individuals at ultra high risk for psychosis: a meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand.* 136, 5–15. <https://doi.org/10.1111/acps.12699>

Carvalho, C., Vieira-Coelho, M.A., 2022. Cannabis induced psychosis: A systematic review on the role of genetic polymorphisms. *Pharmacol. Res.* 181, 106258.

<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106258>

Caspi, A., Moffitt, T.E., Cannon, M., McClay, J., Murray, R., Harrington, H., Taylor, A., Arseneault, L., Williams, B., Braithwaite, A., Poulton, R., Craig, I.W., 2005. Moderation of the Effect of Adolescent-Onset Cannabis Use on Adult Psychosis by a Functional Polymorphism in the Catechol-O-Methyltransferase Gene: Longitudinal Evidence of a Gene X Environment Interaction. *Biol. Psychiatry* 57, 1117–1127.

<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.01.026>

CBIP, 2022. 10.2. Antipsychotiques [WWW Document]. CBIP. URL <https://www.cbip.be/fr/start> (accessed 12.30.22).

D B Hancock, G W Reginsson, 2015. Genome-wide meta-analysis reveals common splice site acceptor variant in CHRNA4 associated with nicotine dependence - PMC [WWW Document]. URL

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4930126/> (accessed 7.10.22).

Di Forti, M., Marconi, A., Carra, E., Fraitetta, S., Trotta, A., Bonomo, M., Bianconi, F., Gardner-Sood, P., O'Connor, J., Russo, M., Stilo, S.A., Marques, T.R., Mondelli, V., Dazzan, P., Pariante, C., David, A.S., Gaughran, F., Atakan, Z., Iyegbe, C., Powell, J., Morgan, C., Lynskey, M., Murray, R.M., 2015. Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: a case-control study. *Lancet Psychiatry* 2, 233–238. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)00117-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)00117-5)

Di Marzo, V., Piscitelli, F., 2015. The Endocannabinoid System and its Modulation by Phytocannabinoids. *Neurotherapeutics* 12, 692–698. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0374-6>

Diez-Alarcia, R., Muguruza, C., Rivero, G., García-Bea, A., Gómez-Vallejo, V., Callado, L.F., Llop, J., Martín, A., Meana, J.J., 2021. Opposite alterations of 5-HT_{2A} receptor brain density in subjects with schizophrenia: relevance of radiotracers pharmacological profile. *Transl. Psychiatry* 11, 302. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01430-7>

DSM-5, 2022. Schizophrenia spectrum and other psychotic disorders [WWW Document]. Google Docs. URL https://drive.google.com/file/d/10r_oUv_fZXQ4jUVXQC-4UnMdaneR3TD5/view?usp=embed_facebook (accessed 12.30.22).

Ganesh, S., Cortes-Briones, J., Ranganathan, M., Radhakrishnan, R., Skosnik, P.D., D'Souza, D.C., 2020. Psychosis-Relevant Effects of Intravenous Delta-9-Tetrahydrocannabinol: A Mega Analysis of Individual Participant-Data from Human Laboratory Studies. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 23, 559–570. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa031>

- Green, B., Young, R., Kavanagh, D., 2005. Cannabis use and misuse prevalence among people with psychosis. *Br. J. Psychiatry* 187, 306–313. <https://doi.org/10.1192/bjp.187.4.306>
- Haaf, M., Leicht, G., Curic, S., Mulert, C., 2018. Glutamatergic Deficits in Schizophrenia – Biomarkers and Pharmacological Interventions within the Ketamine Model. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 19, 293–307. <https://doi.org/10.2174/1389201019666180620112528>
- Hany, M., Rehman, B., Azhar, Y., Chapman, J., 2022. Schizophrenia, in: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- Hartz, S.M., Horton, A.C., Hancock, D.B., Baker, T.B., Caporaso, N.E., Chen, L.-S., Hokanson, J.E., Lutz, S.M., Marazita, M., McNeil, D., Pato, C., Pato, M., Johnson, E.O., Bierut, L.J., 2018. Genetic correlation between smoking behaviors and schizophrenia. *Schizophr. Res.* 194, 86–90. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.02.022>
- Howes, O.D., Kambeitz, J., Kim, E., Stahl, D., Slifstein, M., Abi-Dargham, A., Kapur, S., 2012. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch. Gen. Psychiatry* 69, 776–786. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2012.169>
- Isuru, A., Rajasuriya, M., 2019. Tobacco smoking and schizophrenia: re-examining the evidence. *BJPsych Adv.* 25, 363–372. <https://doi.org/10.1192/bja.2019.33>
- Joseph F. Goldberg, Stephen M. Stahl, 2021. *Practical Psychopharmacology*.
- Kesby, J., Eyles, D., McGrath, J., Scott, J., 2018. Dopamine, psychosis and schizophrenia: the widening gap between basic and clinical neuroscience. *Transl. Psychiatry* 8, 30. <https://doi.org/10.1038/s41398-017-0071-9>
- Kroon, E., Kuhns, L., Cousijn, J., 2021. The short-term and long-term effects of cannabis on cognition: recent advances in the field. *Curr. Opin. Psychol., Cannabis* 38, 49–55. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2020.07.005>
- Lafaye, G., Karila, L., Blecha, L., Benyamina, A., 2017. Cannabis, cannabinoids, and health. *Dialogues Clin. Neurosci.* 19, 309–316.
- Lodge, D.J., Grace, A.A., 2011. Developmental pathology, dopamine, stress and schizophrenia. *Int. J. Dev. Neurosci. Off. J. Int. Soc. Dev. Neurosci.* 29, 207–213. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2010.08.002>
- Lu, H.-C., Mackie, K., 2021. Review of the Endocannabinoid System. *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging* 6, 607–615. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.07.016>
- Manseau, M., Bogenschutz, M., 2016. Substance Use Disorders and Schizophrenia. *Focus J. Life Long Learn. Psychiatry* 14, 333–342. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.20160008>

- Marconi, A., Di Forti, M., Lewis, C.M., Murray, R.M., Vassos, E., 2016. Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. *Schizophr. Bull.* 42, 1262–1269. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw003>
- McCutcheon, R.A., Abi-Dargham, A., Howes, O.D., 2019. Schizophrenia, Dopamine and the Striatum: From Biology to Symptoms. *Trends Neurosci.* 42, 205–220. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.12.004>
- Murray, R.M., Englund, A., Abi-Dargham, A., Lewis, D.A., Di Forti, M., Davies, C., Sherif, M., McGuire, P., D’Souza, D.C., 2017. Cannabis-associated psychosis: Neural substrate and clinical impact. *Neuropharmacology* 124, 89–104. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.06.018>
- Murray, R.M., Quigley, H., Quattrone, D., Englund, A., Di Forti, M., 2016. Traditional marijuana, high-potency cannabis and synthetic cannabinoids: increasing risk for psychosis. *World Psychiatry* 15, 195–204. <https://doi.org/10.1002/wps.20341>
- Nestoros, J.N., Vakonaki, E., Tzatzarakis, M.N., Alegakis, A., Skondras, M.D., Tsatsakis, A.M., 2017. Long lasting effects of chronic heavy cannabis abuse: Heavy and Chronic Cannabis Abuse and Memory Effects. *Am. J. Addict.* 26, 335–342. <https://doi.org/10.1111/ajad.12529>
- Observatoire européen des drogues et des toxicomanies, 2022. Rapport européen sur les drogues: Tendances et évolutions. 2022.
- Oleson, E.B., Cheer, J.F., 2012. A Brain on Cannabinoids: The Role of Dopamine Release in Reward Seeking. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2, a012229. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a012229>
- Pierce, R.C., Kumaresan, V., 2006. The mesolimbic dopamine system: The final common pathway for the reinforcing effect of drugs of abuse? *Neurosci. Biobehav. Rev.*, *The Limbic Brain: Structure and Function* 30, 215–238. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.04.016>
- PubChem, 2022. Dronabinol [WWW Document]. URL <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16078> (accessed 3.15.22).
- Pubchem, 2022. Cannabidiol [WWW Document]. URL <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/644019> (accessed 3.15.22).
- Sánchez-Blázquez, P., Rodríguez-Muñoz, M., Garzón, J., 2014. The cannabinoid receptor 1 associates with NMDA receptors to produce glutamatergic hypofunction: implications in psychosis and schizophrenia. *Front. Pharmacol.* 4, 169. <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00169>
- Sandra L Matheson, 2011. A systematic meta-review grading the evidence for non-genetic risk factors and putative antecedents of schizophrenia | Elsevier Enhanced Reader [WWW Document]. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.09.020>

Schurman, L.D., Lu, D., Kendall, D.A., Howlett, A.C., Lichtman, A.H., 2020. Molecular Mechanism and Cannabinoid Pharmacology. *Handb. Exp. Pharmacol.* 258, 323–353.

https://doi.org/10.1007/164_2019_298

Stephen M. Stahl, 2020. Substance use and impulsive disorders, *Stahl's Illustrated*.

Stephen M. Stahl, Laurence Mignon, 2018. Antipsychotics : Treating psychosis,, mania and depression, *Stahl's Illustrated*.

Suzanne H.Gage, Matthew Hickman, Stanley Zammit, 2016. Association Between Cannabis and Psychosis: Epidemiologic Evidence. *Biol. Psychiatry* 79, 549–556.

<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.08.001>

Thoma, P., Daum, I., 2013. Comorbid substance use disorder in schizophrenia: A selective overview of neurobiological and cognitive underpinnings. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 67, 367–383.

<https://doi.org/10.1111/pcn.12072>

Turna, J., Patterson, B., Van Ameringen, M., 2017. Is cannabis treatment for anxiety, mood, and related disorders ready for prime time? *Depress. Anxiety* 34, 1006–1017.

<https://doi.org/10.1002/da.22664>

Urits, I., Charipova, K., Gress, K., Li, N., Berger, A.A., Cornett, E.M., Kassem, H., Ngo, A.L., Kaye, A.D., Viswanath, O., 2021. Adverse Effects of Recreational and Medical Cannabis. *Psychopharmacol. Bull.* 51, 94–109.

Urits, I., Gress, K., Charipova, K., Li, N., Berger, A.A., Cornett, E.M., Hasoon, J., Kassem, H., Kaye, A.D., Viswanath, O., 2020. Cannabis Use and its Association with Psychological Disorders.

Psychopharmacol. Bull. 50, 56–67.

Vafadari, B., 2021. Stress and the Role of the Gut–Brain Axis in the Pathogenesis of Schizophrenia: A Literature Review. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 9747. <https://doi.org/10.3390/ijms22189747>

Van Mastrigt, S., Addington, J., Addington, D., 2004. Substance misuse at presentation to an early psychosis program. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 39, 69–72. <https://doi.org/10.1007/s00127-004-0713-0>

Van Os, J., Kenis, G., Rutten, B.P.F., 2010. The environment and schizophrenia. *Nature* 468, 203–212. <https://doi.org/10.1038/nature09563>

Volk, D.W., Lewis, D.A., 2016. The Role of Endocannabinoid Signaling in Cortical Inhibitory Neuron Dysfunction in Schizophrenia. *Biol. Psychiatry, Cannabinoids and Psychotic Disorders* 79, 595–603.

<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.06.015>

Yi Liu, 2022. Cannabis sativa bioactive compounds and their extraction, separation, purification, and identification technologies: An updated review. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*.
<https://doi.org/10.1016/j.trac.2022.116554>

7. Légende des figures

<i>Figure 1 : Résumé des indications et des effets indésirables des molécules antipsychotiques</i>	9
<i>Figure 2 : Consommation de cannabis par les Européens en 2022</i>	12
<i>Figure 3 : Structure moléculaire du THC</i>	13
<i>Figure 4 : Structure moléculaire du CBD</i>	14
<i>Figure 5 : Mécanisme d'action des cannabinoïdes dans la synapse</i>	15
<i>Figure 6 : Les composants du système limbique</i>	20
<i>Figure 7 : Réaction de synthèse des catécholamines</i>	20
<i>Figure 8 : Les différentes voies dopaminergiques du SNC</i>	22
<i>Figure 9 : Activité dopaminergique normale dans les zones nigrostriée et tubéro-infundibulaire</i>	23
<i>Figure 10 : Activité dopaminergique chez un schizophrène expliquant les symptômes positifs, négatifs et cognitifs</i>	25
<i>Figure 11 : Activité glutamatergique expliquant la suractivation dopaminergique</i>	26
<i>Figure 12 : Distribution des récepteurs endocannabinoïdes dans le corps humain</i>	29
<i>Figure 13 : La voie de la récompense</i>	30
<i>Figure 14 : Action des phytocannabinoïdes sur la voie de la récompense</i>	31

8. Légende des tableaux

<i>Tableau 1 : Molécules antipsychotiques (CBIP, 2022)</i>	10
--	----

La schizophrénie est une pathologie psychiatrique caractérisée par des symptômes positifs, cognitifs et négatifs. Le symptôme le plus associé à la pathologie est sûrement l'apparition de psychoses. Celles-ci sont expliquées principalement par un déséquilibre dopaminergique au sein du système nerveux central. Les patients schizophrènes ont une densité dopaminergique plus élevée que des patients sains. Outre ce déséquilibre dopaminergique, les patients schizophrènes ont également une altération de l'action du glutamate et de la sérotonine. Ceci explique la commercialisation des antipsychotiques de deuxième génération. Les symptômes sont donc expliqués, entre autres, par un désordre dopaminergique dans certaines régions du cerveau.

Le cannabis, substance illicite la plus utilisée dans le monde, exerce son action via ses récepteurs aux cannabinoïdes CB1 et CB2. Ces derniers sont distribués différemment dans le corps. Selon l'endroit d'action, l'effet sera différent. Via le récepteur CB1, le cannabis agit notamment sur le système nerveux central en augmentant la libération de dopamine. Cette libération est en réalité indirecte car les récepteurs aux cannabinoïdes se trouvent sur les terminaisons nerveuses des neurones glutamatergiques et gabaergiques. L'inhibition de ces neurones provoque notamment la libération de dopamine.

Et si les deux composantes avaient un lien commun ? Ce travail tente de l'établir. Le lien recherché n'est pas un lien causal. Le cannabis ne provoque pas la schizophrénie. Le prouver directement à travers des études interventionnelles serait d'ailleurs impossible. Dès lors, beaucoup d'études observationnelles ont été réalisées sur des cohortes de consommateurs de cannabis. Les résultats observés convergent et affirment en majorité que le cannabis est un facteur de risque de développement de symptômes psychotiques. Le cannabis peut, en effet, être un facteur déclencheur chez certaines personnes.

Schizophrenia is a psychiatric pathology characterized by positive, cognitive and negative symptoms. The symptom that is most associated with this pathology is surely the appearance of psychoses. These are mainly explained by a dopaminergic imbalance in the central nervous system. Schizophrenic patients have a higher dopaminergic density compared to healthy patients. In addition to this dopaminergic imbalance, schizophrenic patients also have an alteration in the action of glutamate and serotonin. This explains the commercialization of second-generation antipsychotics. The symptoms are therefore explained, among other things, by a dopaminergic disorder in certain regions of the brain.

Cannabis, the most widely used illicit drug in the world, exerts its action via its CB1 and CB2 cannabinoid receptors. These are distributed differently in the body. Depending on the place of action, the effect will be different. Via the CB1 receptor, cannabis acts in particular on the central nervous system by increasing the release of dopamine. This release is actually indirect because cannabinoid receptors are found on the nerve endings of glutamatergic and gabaergic neurons. Inhibition of these neurons causes the release of dopamine.

What if the two components have a common link? This piece of work attempts to establish it. The link sought is not a causal link, cannabis does not cause schizophrenia. To prove it directly through interventional studies would be impossible. Therefore, many observational studies have been carried out on cohorts of people who use cannabis. The results observed converge and affirm in majority that cannabis is a risk factor for the development of psychotic symptoms. Cannabis can be a triggering for some people.