



Neurosciences et cannabis : quelques pistes de réflexion

Amine Benyamina, MD, PhD
CERTA, Villejuif, France
www.centredesaddictions.org





Contexte

- Les psychoses sont source d'handicap important sur le plan social, professionnel, relationnel...
- La recherche des facteurs modifiables et les interventions pour les prévenir représentent une piste de réflexion importante



Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders[☆]

Wulf Rössler^{a,*}, Hans Joachim Salize^b, Jim van Os^c, Anita Riecher-Rössler^d

European Neuropsychopharmacology 15 (2005) 399-409

- Prévalence-vie psychoses: 45 pour 1000
- Prévalence-vie schizophrénie: 2-4 pour 1000
- Maladie ayant un coût lourd à la société:
 - 2,8% des années vécus avec un handicap (YLD)
 - 8ème maladie la plus lourde en termes d'handicap parmi les jeunes adultes (15-44 ans)

YLD = Years Lived with Disability



Signes psychotiques en population générale

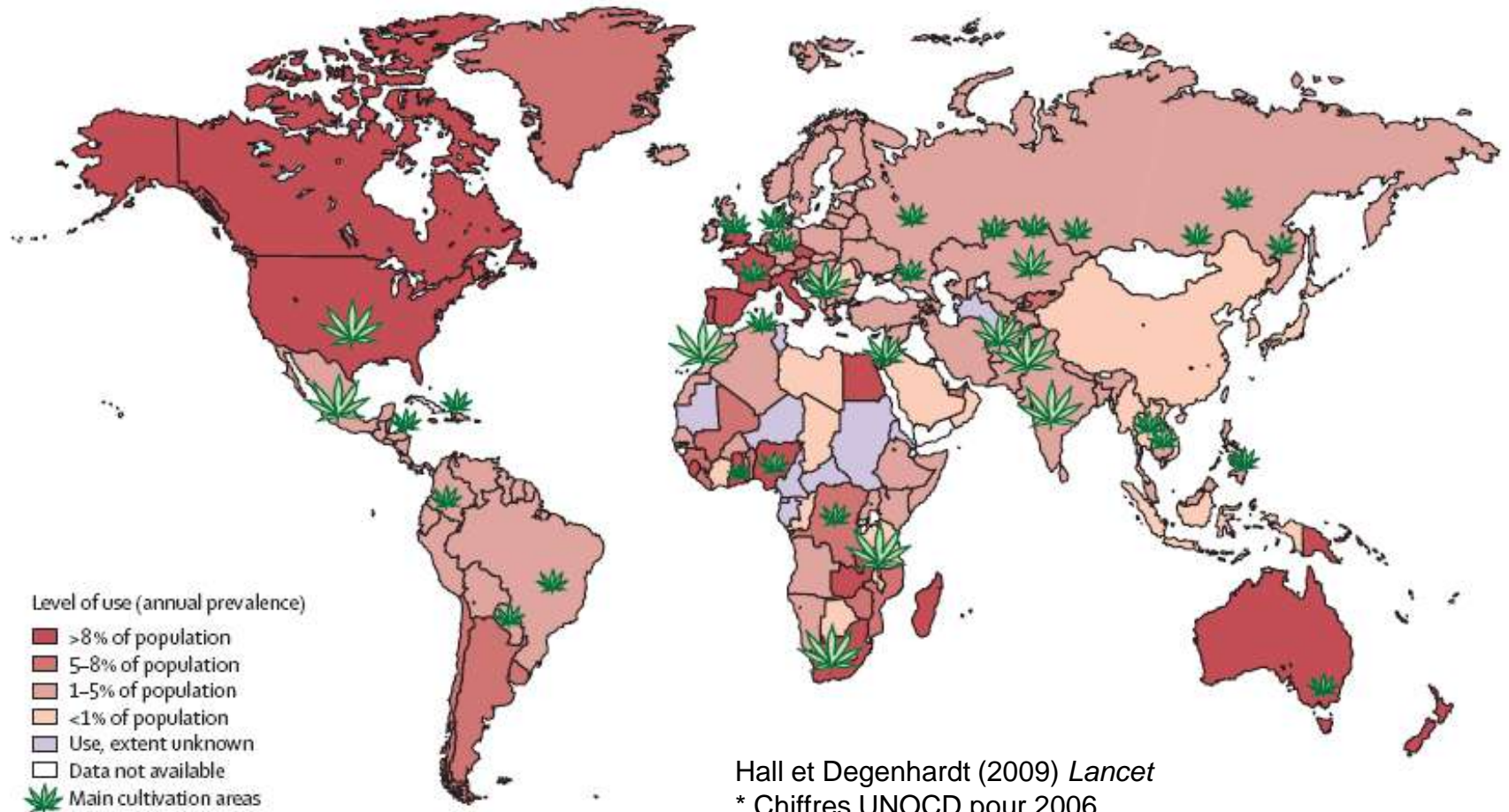
- Les signes psychotiques sont très fréquents en population générale¹
 - 8,7% idées délirantes (réponse positive au CIDI)
 - 6,2% hallucinations (réponse positive au CIDI)
 - 4,2% idées délirantes ou hallucinations, (diagnostic psychiatrique)
- British National Survey of Psychiatric Morbidity²:
 - 5,5% ≥ 1 réponse positive au dépistage (Psychosis Screening Questionnaire)
 - Hommes: idées paranoïaques
 - Femmes: hallucinations

1/ VanOs et al. (2009) Schizophrenia Res.

2/ Johns et al (2004) Br J Psychiatry



Prévalence mondiale de la consommation du cannabis: 166 millions d'adultes*



Hall et Degenhardt (2009) *Lancet*
* Chiffres UNOCD pour 2006



The Psychotomimetic Effects of Intravenous Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Healthy Individuals: Implications for Psychosis

Deepak Cyril D'Souza^{*1,2,3}, Edward Perry^{1,3}, Lisa MacDougall^{1,3}, Yola Ammerman^{1,3}, Thomas Cooper^{5,6}, Yu-te Wu^{2,4}, Gabriel Braley^{1,3}, Ralitzia Gueorgieva^{2,4} and John Harrison Krystal^{1,2,3}

Chez 12 volontaires sains, troubles transitoires, dose-dépendants, variables

- Effets positifs: paranoïa, méfiance, pensées désorganisées, modification des perceptions
- Effets négatifs: retrait émotionnel, ralentissement psycho-moteur
- Troubles cognitifs: Troubles de la mémoire verbal, inclusions



Elevated Striatal Dopamine Function Linked to Prodromal Signs of Schizophrenia

*Oliver D. Howes, MRCPsych, DM; Andrew J. Montgomery, MRCPsych, PhD;
Marie-Claude Asselin, PhD; Robin M. Murray, FRCPsych, DSc; Isabel Valli, MBBS;
Paul Tabraham, PhD; Elvira Bramon-Bosch, MRCPsych, PhD; Lucia Valmaggia, PhD; Louise Johns, PhD;
Matthew Broome, MRCPsych; Philip K. McGuire, FRCPsych, PhD*; Paul M. Grasby, MRCPsych, MD**

Arch Gen Psychiatry. 2009;66(1):13-20

- Étude TEP au ^{18}F -dopa comparant:
 - 24 patients ayant des prodromes schizophréniques
 - 7 patients schizophréniques
 - 12 contrôles
- Patients prodromes: recapture du ^{18}F -dopa au niveau du striatum intermédiaire entre schizophrènes et contrôles
- Degré de recapture corrélé avec la sévérité des symptômes psychotiques

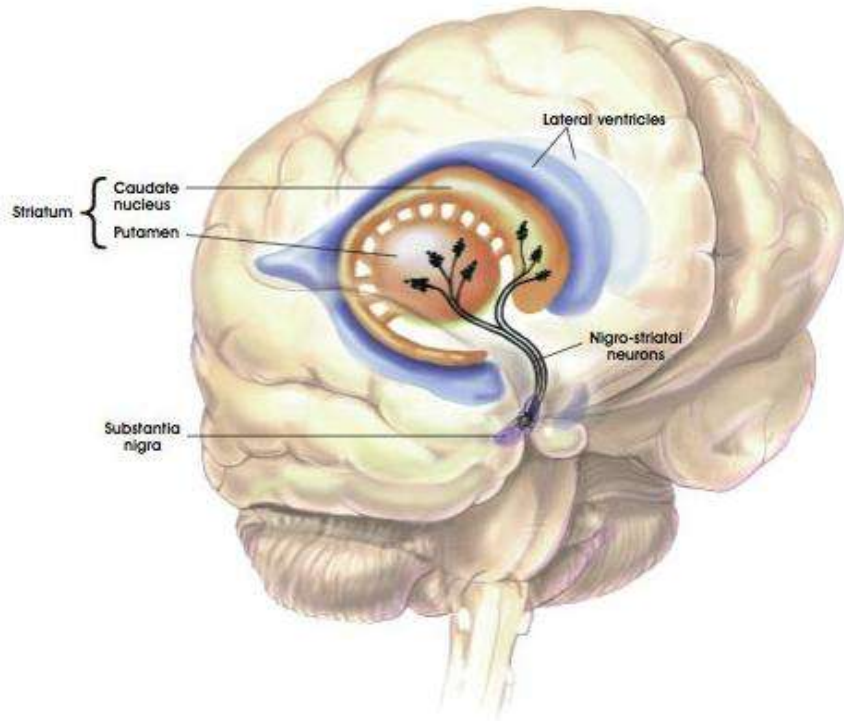


ENVIRONMENT AND SCHIZOPHRENIA

From Real-World Events to Psychosis: The Emerging Neuropharmacology of Delusions

Paul D. Morrison and R. M. Murray

Schizophrenia Bulletin vol. 35 no. 4 pp. 668-674, 2009
doi:10.1093/schbul/sbp049

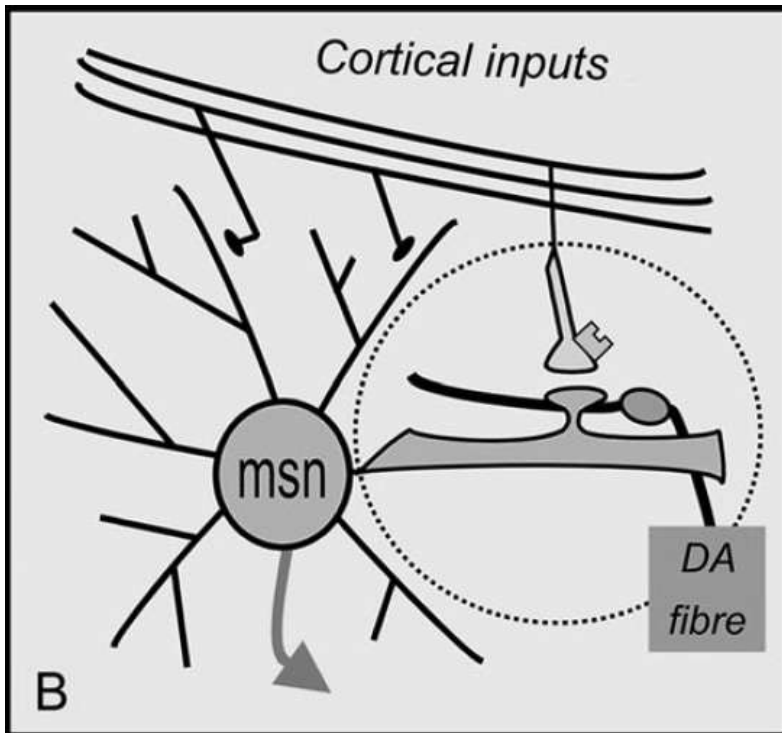


- Striatum
 - Centre d'apprentissage qui informe le cortex de nouvelles associations
 - Apprentissage lent, implicite et « indélébile ».
 - Presque...

From Real-World Events to Psychosis: The Emerging Neuropharmacology of Delusions

Paul D. Morrison and R. M. Murray

Schizophrenia Bulletin vol. 35 no. 4 pp. 668–674, 2009
doi:10.1093/schbul/sbp049



- Medium spiny neurons (MSN)
- Synapses:
 - glutamaturgiques en provenance du cortex
 - Nœuds dopaminergiques sur les dendrites et épines
 - Récepteurs D2 et D1

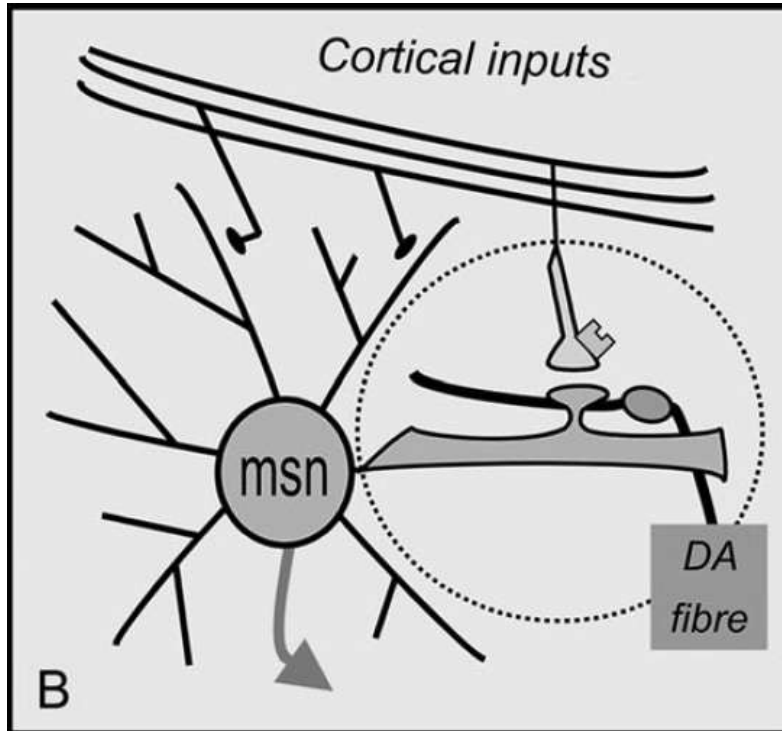


ENVIRONMENT AND SCHIZOPHRENIA

From Real-World Events to Psychosis: The Emerging Neuropharmacology of Delusions

Paul D. Morrison and R. M. Murray

Schizophrenia Bulletin vol. 35 no. 4 pp. 668-674, 2009
doi:10.1093/schbul/sbp049

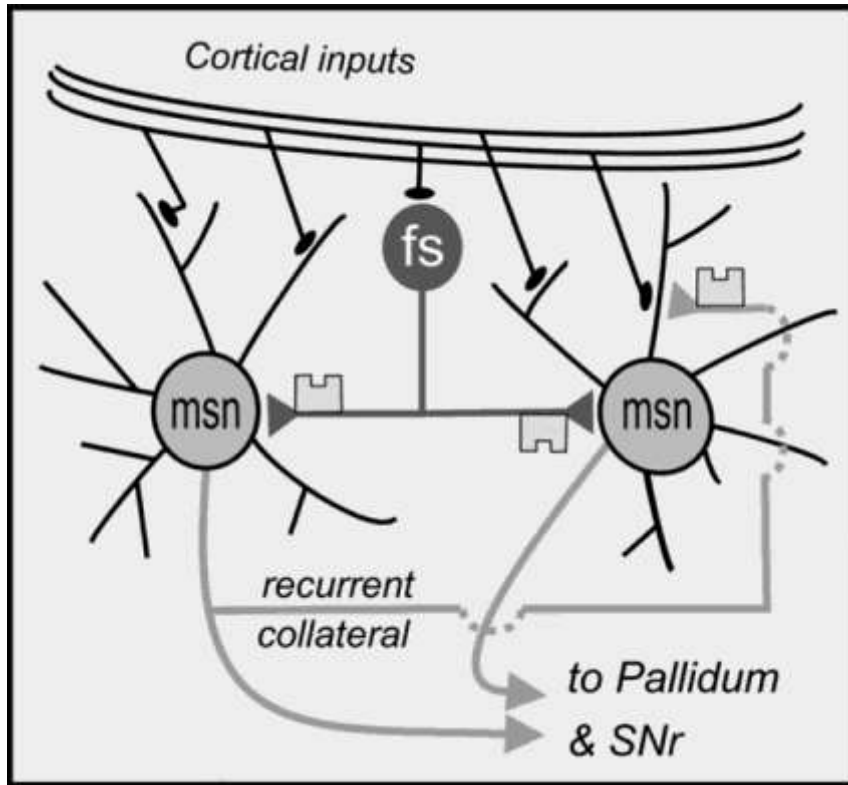


- Trois signaux dopaminergiques:
 - Tonique: action, système stable
 - Phasique: apprentissage, instable
 - Pause: l'action n'a pas procuré le récompense attendue, instable

From Real-World Events to Psychosis: The Emerging Neuropharmacology of Delusions

Paul D. Morrison and R. M. Murray

Schizophrenia Bulletin vol. 35 no. 4 pp. 668–674, 2009
doi:10.1093/schbul/sbp049



- CB1 des Fast Spike neurons (FS)
 - Excès de stimulation désynchronise les MSN
- CB1 des neurones collatéraux
 - CB1 provoque une dépression au long terme
 - Mise en relation des MSN habituellement séparés



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

Avshalom Caspi, Terrie E. Moffitt, Mary Cannon, Joseph McClay, Robin Murray, HonaLee Harrington, Alan Taylor, Louise Arseneault, Ben Williams, Antony Braithwaite, Richie Poulton, and Ian W. Craig

Biol Psychiatry 2005;57;1117-1127

- Étude de l'interaction gène-environnement chez 1037 néo-zélandais
- *COMT*-Allèle Val associé à un plus fort risque de développer une psychose si usage de cannabis
- *COMT*-Allèle Met : pas d'augmentation du risque de psychose



COMT Val¹⁵⁸Met moderation of cannabis-induced psychosis: a momentary assessment study of 'switching on' hallucinations in the flow of daily life

Henquet C, Rosa A, Delespaul P, Papiol S, Fañanás L, van Os J, Myin-Germeys I.

Acta Psychiatrica Scandinavica 2009; 119: 156-160

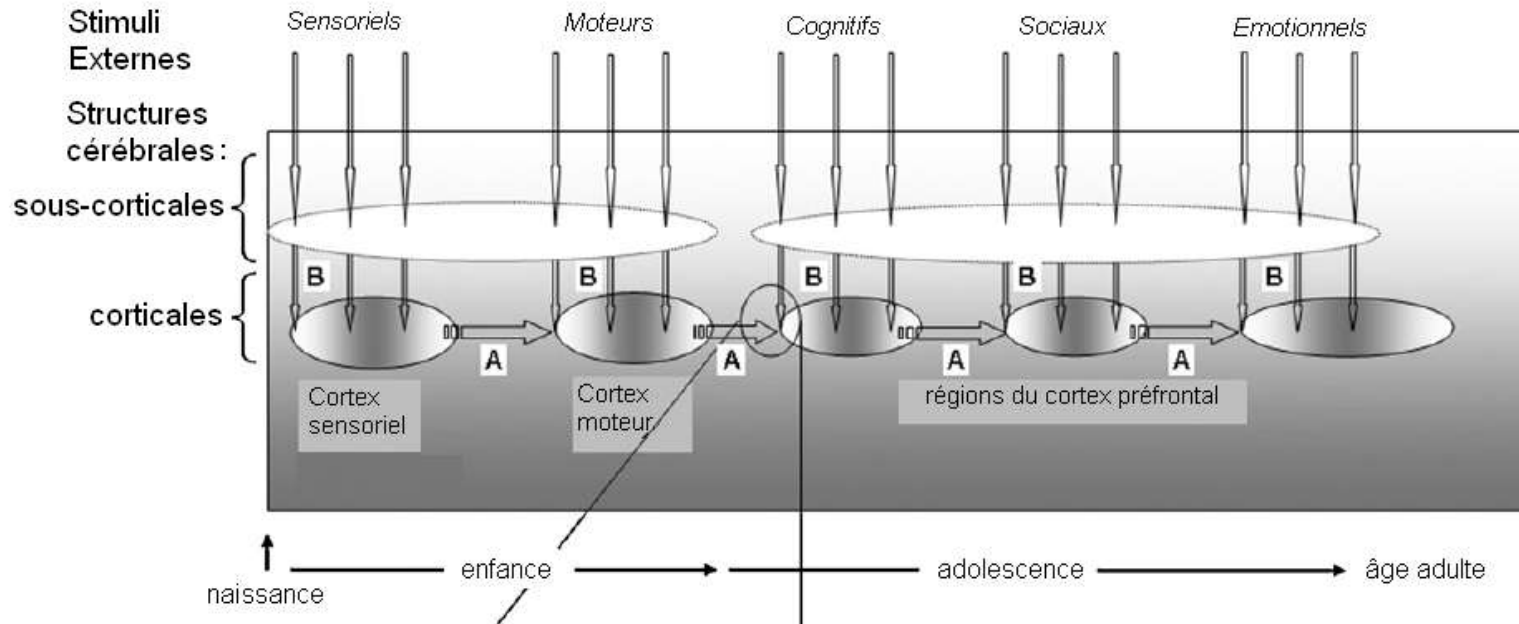
- Evaluation en temps réel: hallucinations et délires (n=31 psychotiques, 25 contrôles) par rapport à l'exposition au cannabis et allèle (Val ou Met)
- Porteurs de l'allèle Val:
 - ↗ hallucinations après cannabis chez les sujets à susceptibilité psychotique
 - Pas d'association avec le délire



Adolescent brain maturation, the endogenous cannabinoid system and the neurobiology of cannabis-induced schizophrenia

Matthijs G. Bossong^{a,b}, Raymond J.M. Niesink^{b,c,*}

Progress in Neurobiology 92 (2010) 370-385



Les stimuli environnementaux provoqueraient l'évolution et la maturation des structures sous-corticales.

Arrivée à un stade propice, la maturation des structures corticales se met en place.

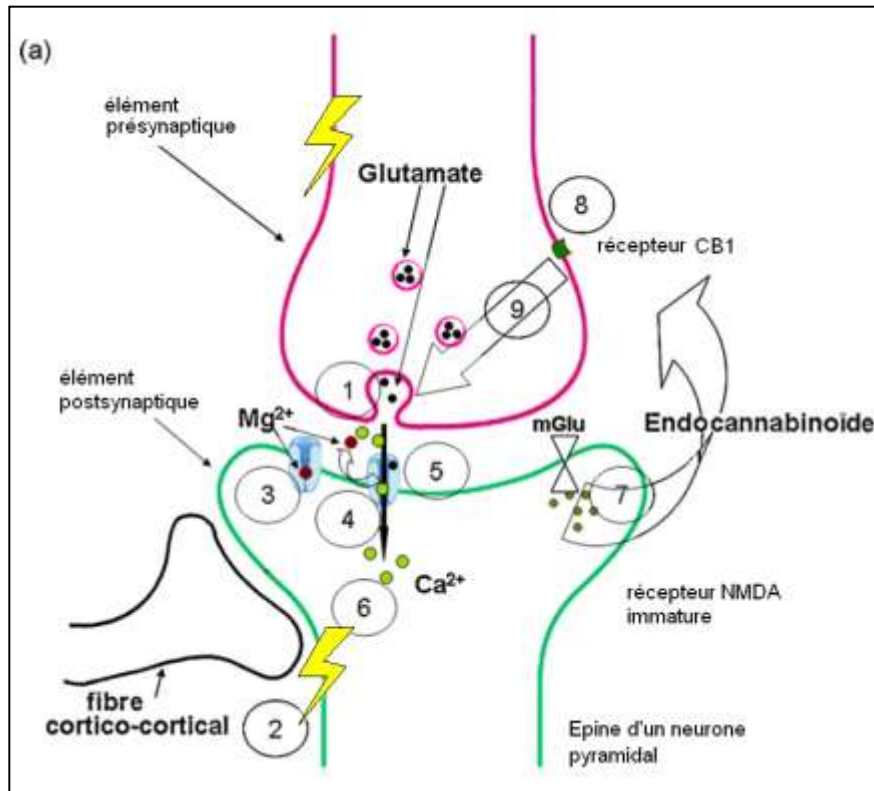
La conjonction de la maturation sous-corticale et corticale serait responsable de l'étape suivante et le développement des fonctions supérieures.



Adolescent brain maturation, the endogenous cannabinoid system and the neurobiology of cannabis-induced schizophrenia

Matthijs G. Bossong^{a,b}, Raymond J.M. Niesink^{b,c,*}

Progress in Neurobiology 92 (2010) 370-385



1/ Dépolarisation de l'élément pré-synaptique et largage du glutamate dans la fente synaptique

2/ Dépolarisation de l'élément post-synaptique

3/ Décrochage de l'ion Mg²⁺, mise en service du récepteur NMDA

4/ Liaison du glutamate au récepteur

5/ Passage du Ca²⁺ à travers le canal

6/ Renforcement du synapse

7/ Activation du récepteur glutamaturgique métabotrope, largage de l'anandamide

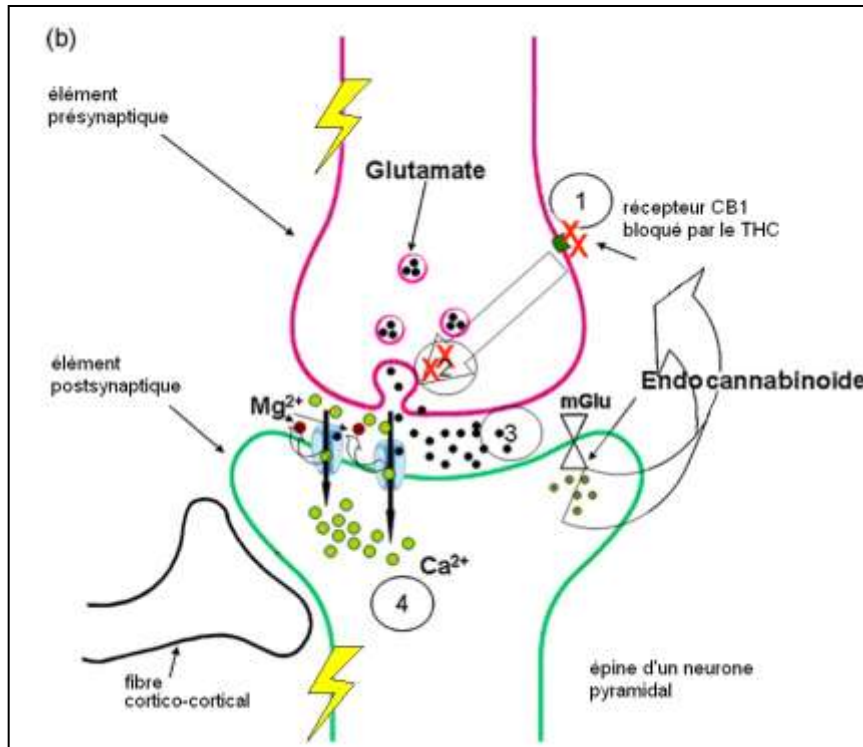
8-9/ Fixation des endocannabinoïdes au récepteur CB1 et activation du boucle de rétrocontrôle cannabinoïde.



Adolescent brain maturation, the endogenous cannabinoid system and the neurobiology of cannabis-induced schizophrenia

Matthijs G. Bossong^{a,b}, Raymond J.M. Niesink^{b,c,*}

Progress in Neurobiology 92 (2010) 370-385



- 1/ Le blocage du récepteur CB1 par le THC empêche le système de rétrocontrôle de fonctionner
- 2/ Largage excessif du glutamate
- 3/ Entrée excessive du Ca²⁺
- 4/ Déséquilibre du potentiel d'action, désactivation du synapse et élimination de l'élément post-synaptique et l'arbre dendritique associé.



Excessive Brain Volume Loss Over Time in Cannabis-Using First-Episode Schizophrenia Patients

Monica Rais, M.D., Wiepke Cahn, M.D., Ph.D., Neeltje Van Haren, Ph.D., Hugo Schnack, Ph.D., Esther Caspers, M.S., Hilleke Hulshoff Pol, Ph.D., René Kahn, M.D., Ph.D.

American Journal of Psychiatry 2008; 165: 490-496

Étude cas-contrôle (51 patients schizophrènes vs 31 sujets sains) d'IRM obtenus à l'inclusion et à 5 ans

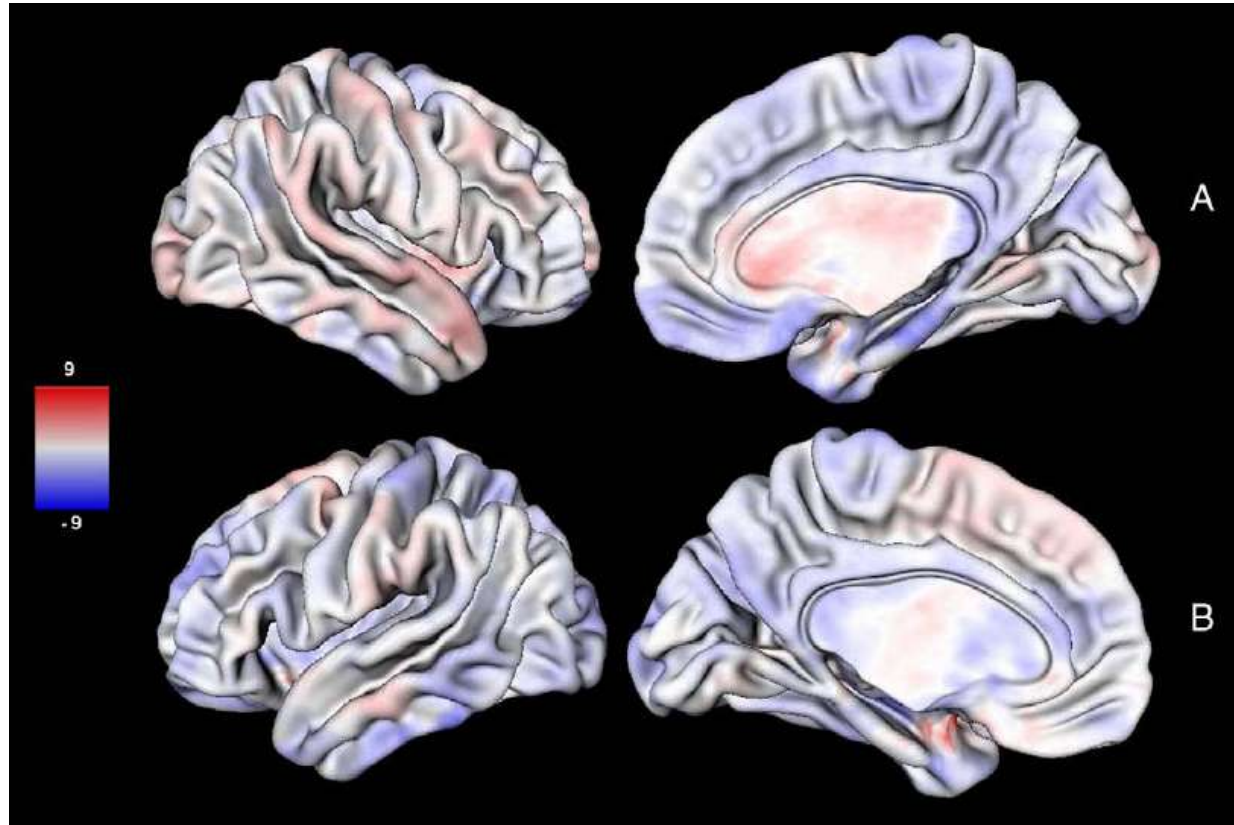
IRM montre une diminution significative du volume de la matière grise chez les schizophrènes consommateurs de cannabis vs les schizophrènes non-consommateurs ($p=0,001$) et un élargissement des ventricules ($p<0,03$).



Cannabis use and progressive cortical thickness loss in areas rich in CB1 receptors during the first five years of schizophrenia

European Neuropsychopharmacology (2010) 20, 855–865

Monica Rais, Neeltje E.M. van Haren, Wiepke Cahn, Hugo G. Schnack, Claude Lepage, Louis Collins, Alan C. Evans, Hilleke E. Hulshoff Pol, René S. Kahn



Les régions corticales ayant les plus fortes densités de récepteurs CB1 sont les plus amincies chez les schizophrènes consommateurs de cannabis versus les non-consommateurs (après 5 ans d'évolution de la maladie)



Cannabis et cervelet

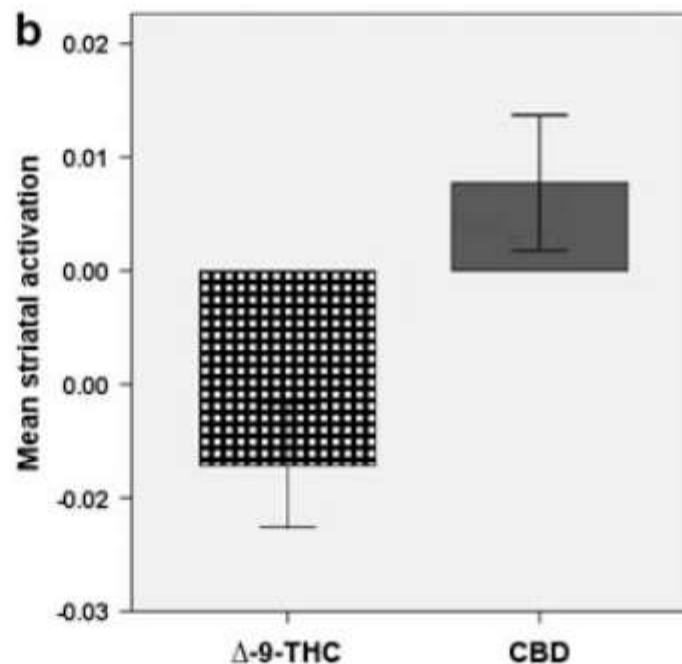
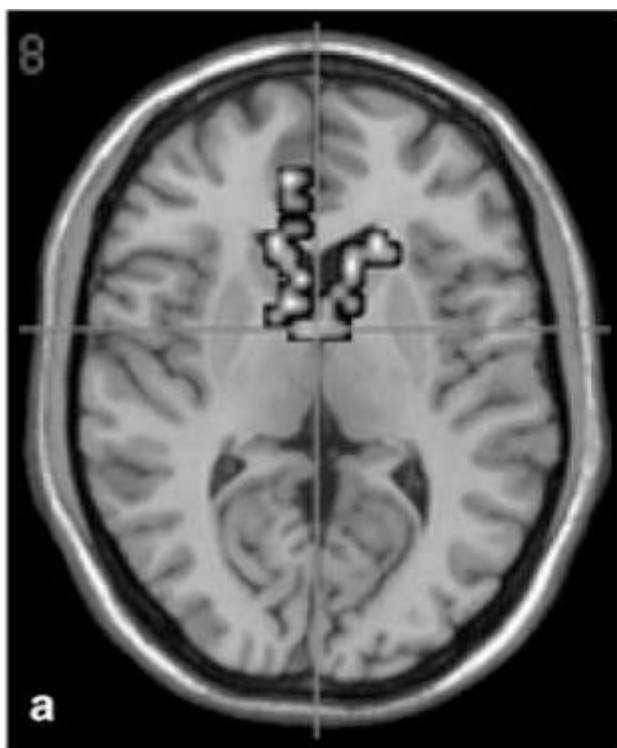
- Patients schizophrènes (n=17) vs contrôles (n=31), IRM 3T¹
- Diminution de la substance blanche chez les fumeurs de cannabis vs non-fumeurs
- Réduction plus prononcée chez les schizophrènes consommateurs
- Diminution en fonction de la durée de la consommation
- Autre étude montrant des diminutions de la substance grise chez les consommateurs²

1/Solowij et al (2011) *Psychol Med*

2/ Cohen et al (2011) *Int J Neuropsychopharmacol*

Opposite Effects of Δ -9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Human Brain Function and Psychopathology

Sagnik Bhattacharyya¹, Paul D Morrison², Paolo Fusar-Poli^{1,3}, Rocio Martin-Santos^{1,4}, Stefan Borgwardt^{1,5}, Toby Winton-Brown¹, Chiara Nosarti⁶, Colin M O' Carroll⁷, Marc Seal⁸, Paul Allen¹, Mitul A Mehta⁹, James M Stone¹, Nigel Tunstall², Vincent Giampietro¹⁰, Shitij Kapur¹¹, Robin M Murray², Antonio W Zuardi^{12,13}, José A Crippa^{12,13}, Zerrin Atakan¹ and Philip K McGuire¹

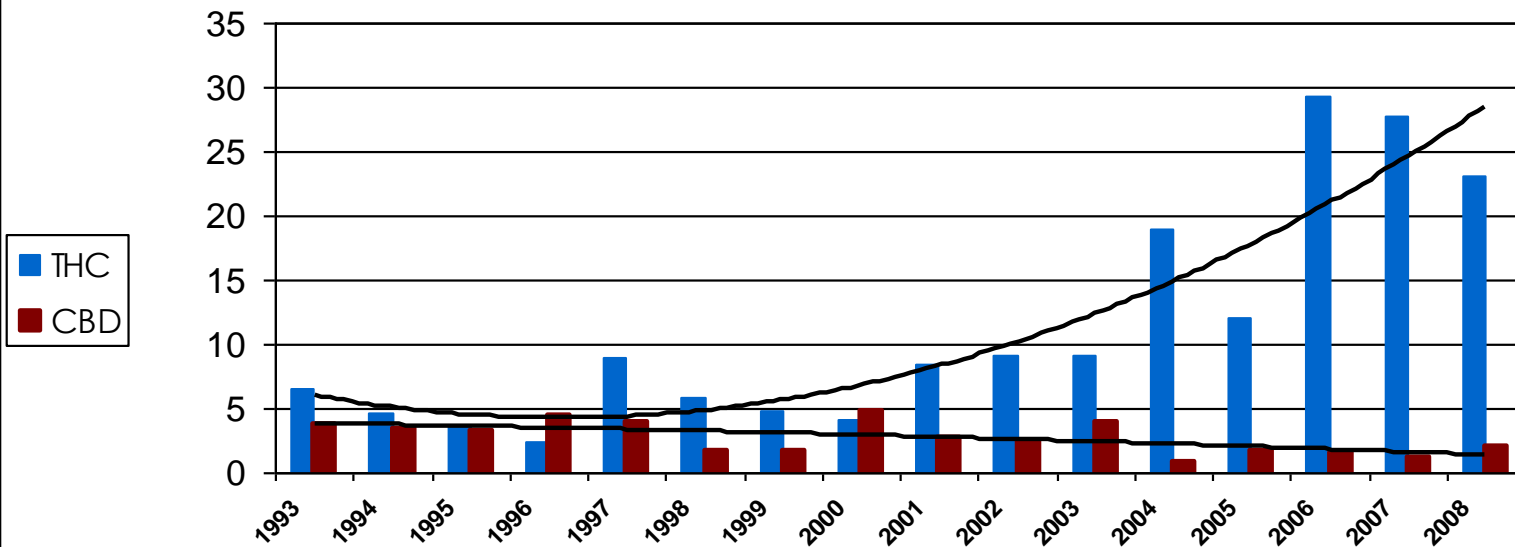




Potency Trends of Δ^9 -THC and Other Cannabinoids in Confiscated Cannabis Preparations from 1993 to 2008*

Zlatko Mehmedic,¹ M.Sc.Pharm.; Suman Chandra,¹ Ph.D.; Desmond Slade,¹ Ph.D.;
Heather Denham,¹ B.A.; Susan Foster,¹ B.A.; Amit S. Patel,^{2,3} Ph.D.; Samir A. Ross,^{1,4} Ph.D.;
Ikhlās A. Khan,^{1,4} Ph.D.; and Mahmoud A. ElSohly,^{1,5} Ph.D.

Echantillons de résine de cannabis USA (n = 464)





Relation schizophrénie-tabac

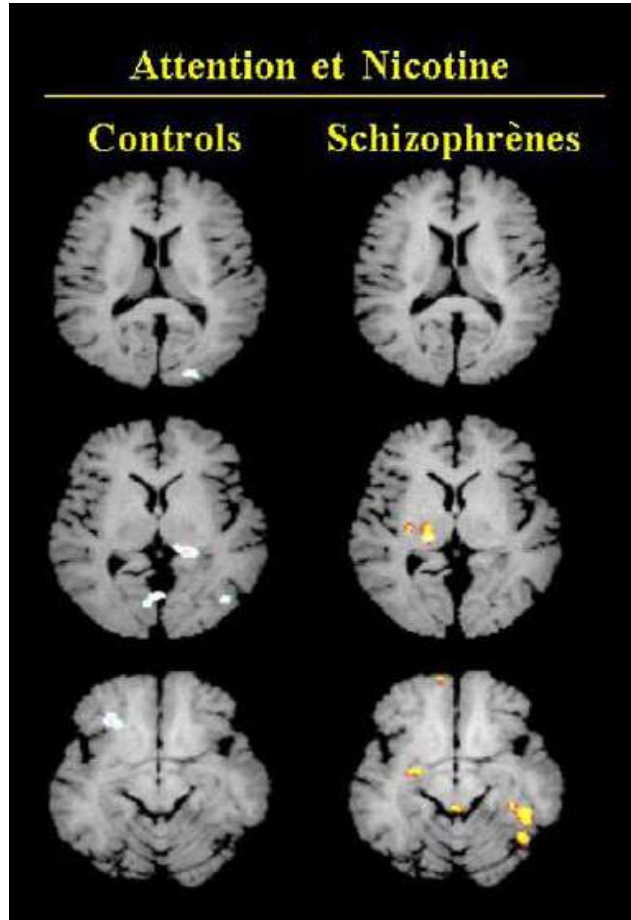
- Données de la littérature sont partagées
 - Zammit et al. (*Am J Psy* 2003): risque réduit de schizophrénie chez le fumeur, après ajustement (RR= 0,8 [95% CI=0,7-0,9], RR=0,5 chez les gros fumeurs)
 - Weiser et al. (*Am J Psy* 2004): risque augmenté de schizophrénie chez les fumeur (RR=1,94 [95% CI=1,05-3,58, RR=2,28 chez les gros fumeurs)
 - Zammit et al. (*Br J Psy* 2009): risque augmenté de psychose chez les enfants de femmes fumeuses de tabac (RR=1,20 [95% CI=1,05-1,37])



Nicotine Effects on Brain Function and Functional Connectivity in Schizophrenia

Leslie K. Jacobsen, D. Cyril D'Souza, W. Einar Mencil, Kenneth R. Pugh, Pawel Skudlarski, and John H. Krystal

Biological Psychiatry 2004;55:580-588



- Étude comparative (n=13 fumeurs schizophrènes vs 13 fumeurs non-schizophrènes)
- Importante activation des régions thalamiques et cingulaires chez les schizophrènes suite à l'administration de la nicotine
- Implication potentielle des récepteurs nicotiques dans certains troubles mnésiques et attentionnels observés dans la schizophrénie



**Differential Regulation of $\alpha 7$ Nicotinic Receptor Gene (*CHRNA7*)
Expression in Schizophrenic Smokers**

Sharon Mexal,³ Ralph Berger,¹ Judy Logel,¹ Randal G. Ross,¹
Robert Freedman,^{1,2} and Sherry Leonard^{1,2}

J Mol Neurosci 2010 January; 40(1-2): 185-195

L'expression du récepteur nicotinique alpha-7 :

- Diminuée chez les schizophrènes non-fumeurs
- Normale chez les schizophrènes fumeurs

Récepteur nicotinique alpha-7 est lié aux anomalies des potentiels évoqués auditifs (P50) observées chez le schizophrène¹



Conclusions

- Les neurosciences ont apporté de nombreuses pistes de réflexion sur le rôle potentiel du cannabis dans la genèse des psychoses
- Le système dopaminergique reste au centre des hypothèses pathophysiologiques
- Le déséquilibre système endocannabinoïde par l'apport des cannabinoïdes exogènes (THC) aurait un rôle de catalyseur, mais n'est pas le seul responsable
- D'autres systèmes dont le système glutamatergique et GABAergiques sont également impliqués dans la genèse des psychoses