



**HAL**  
open science

## Schizophrénie, altérations cognitives et système endocannabinoïde : revue de la littérature

Kévin Hamya

► **To cite this version:**

Kévin Hamya. Schizophrénie, altérations cognitives et système endocannabinoïde : revue de la littérature. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01361798

**HAL Id: dumas-01361798**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01361798>**

Submitted on 7 Sep 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# **U.F.R DES SCIENCES MEDICALES**

Année 2016

Thèse N° 3015

Thèse pour l'obtention du

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Présenté et soutenu publiquement

Le 07 avril 2016

Par M. Kevin HAMYA

Né le 26/01/1985 à Reims (51)

Schizophrénie, Altérations Cognitives et Système Endocannabinoïde.

Revue de la Littérature.

Directeur de thèse

**Madame le Docteur Clélia QUILES**

Jury

**Madame le Professeur Hélène VERDOUX, présidente**

**Madame le Professeur Marie TOURNIER, juge**

**Monsieur le Professeur Manuel BOUVARD, juge**

**Monsieur le Professeur Nicolas FRANCK, juge**

## Remerciements

Au *Professeur Nicolas Franck*, qui nous a fait l'honneur d'évaluer cette thèse en tant que rapporteur. Vos travaux sont pour nous une source d'inspiration, ainsi nous vous remercions de l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

Au *Professeur Manuel Bouvard*. Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse. Vous m'avez permis d'approfondir mes connaissances cliniques et théoriques en pédopsychiatrie. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de tout mon respect.

Au *Professeur Marie Tournier*, qui nous accorde l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie de votre disponibilité et de vos enseignements qui m'ont apporté de nombreuses connaissances que je garde aujourd'hui. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

Au *Docteur Clélia Quiles*, qui m'a fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse. Je te remercie vivement pour ta disponibilité, ta rapidité, ta rigueur, tes conseils et ta bienveillance. J'ai ressenti ton soutien apaisant à chaque étape de ce travail et t'en suis profondément reconnaissant.

Au *Professeur Hélène Verdoux*, qui m'accorde l'honneur de présider ce jury après m'avoir orienté sur ce sujet passionnant. Je vous suis extrêmement reconnaissant pour l'écoute, le soutien et les conseils que vous m'avez donnés au cours de mon internat, ainsi que pour l'aide que vous m'avez fournie. Lors de mes passages dans votre pôle, j'ai eu la chance de pouvoir bénéficier de la richesse de vos enseignements, de votre disponibilité et de votre bienveillance. Je garde une grande admiration pour la profondeur de vos connaissances et votre finesse clinique. Veuillez recevoir ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

## Table des matières

<b>1</b>	<b>INTRODUCTION</b>	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>SCHIZOPHRENIE</b>	<b>11</b>
2.1	EPIDEMIOLOGIE ET SEMIOLOGIE	11
2.2	ALTERATIONS DES FONCTIONS COGNITIVES CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT DE SCHIZOPHRENIE	12
2.2.1	<i>Evolution longitudinale des altérations cognitives au cours de la maladie</i>	12
2.2.2	<i>Altérations cognitives d'un point de vue transversal</i>	13
2.2.3	<i>Mémoire et schizophrénie</i>	13
2.2.4	<i>Fonctions exécutives et schizophrénie</i>	19
2.2.5	<i>Troubles attentionnels et schizophrénie</i>	24
<b>3</b>	<b>LE SYSTEME ENDOCANNABINOÏDE</b>	<b>28</b>
3.1	GENERALITES	28
3.2	LES RECEPTEURS CANNABINOÏDES	28
3.2.1	<i>Récepteur CB1</i>	29
3.2.2	<i>Récepteur CB2</i>	29
3.3	LES LIGANDS	30
3.3.1	<i>Spectre d'efficacité des ligands</i>	30
3.3.2	<i>Activité de base du récepteur</i>	30
3.4	LES ENDOCANNABINOÏDES	31
3.4.1	<i>Anandamide</i>	32
3.4.2	<i>2 Arachidonyl glycerol (2-AG)</i>	32
3.5	LES CANNABINOÏDES EXOGENES	33
3.5.1	<i>Les cannabinoïdes exogènes naturels</i>	33
3.5.2	<i>Les cannabinoïdes de synthèse</i>	33
3.6	LES ANTAGONISTES DES RECEPTEURS AUX ENDOCANNABINOÏDES	33

3.7	FONCTIONNEMENT DU SYSTEME ENDOCANNABINOÏDE	34
3.7.1	<i>Signalisation rétrograde</i>	34
3.7.2	<i>Rôle de l'anandamide dans le fonctionnement du système endocannabinoïde central</i>	36
3.7.3	<i>Activation du récepteur CB1</i>	36
3.8	EFFETS AIGUS DU CANNABIS SUR LES PROCESSUS COGNITIFS	37
3.8.1	<i>Effets aigus du cannabis sur les processus d'encodage et de rappel</i>	37
3.8.2	<i>Effets aigus du cannabis sur la mémoire de travail</i>	39
3.8.3	<i>Effets aigus du cannabis sur les fonctions exécutives</i>	40
3.8.4	<i>Liens entre le système endocannabinoïde et la schizophrénie</i>	41
3.8.5	<i>Endocannabinoïdes et schizophrénie</i>	42
3.8.6	<i>Récepteurs CB1 et schizophrénie</i>	47
3.8.7	<i>Effets antipsychotiques du canabidiol</i>	53
<b>4</b>	<b>ASSOCIATION ENTRE LE SYSTEME ENDOCANNABINOÏDE ET LES ALTERATIONS COGNITIVES DANS LA SCHIZOPHRENIE</b>	<b>57</b>
4.1	CONTEXTE	57
4.2	OBJECTIF	58
4.3	METHODE	58
4.4	RESULTATS	58
4.5	DISCUSSION	59
4.5.1	<i>Etudes portant sur le système endocannabinoïde périphérique</i>	59
4.5.2	<i>Etudes portant sur le traitement des altérations cognitives de la schizophrénie par un cannabinoïde</i>	61
<b>5</b>	<b>CONCLUSION</b>	<b>64</b>
<b>6</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>67</b>

# 1 Introduction

Depuis la découverte du  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) comme composant psychoactif principal de la marijuana, le clonage du récepteur cannabinoïde et l'identification de leurs ligands endogènes (les endocannabinoïdes), la compréhension du fonctionnement du système endocannabinoïde a considérablement évolué. Les dernières recherches ont consolidé la vision d'un système endocannabinoïde puissant régulateur du fonctionnement synaptique à travers le système nerveux central (Castillo et al., 2012). Le rôle des endocannabinoïdes comme messagers rétrogrades supprimant la transmission synaptique de manière temporaire ou à long terme, au niveau des synapses inhibitrices et excitatrices, est maintenant bien documenté (Kano et al., 2009 ; Katona et al., 2012). Le système endocannabinoïde, principalement présent au niveau du système nerveux central et du système immunitaire, est composé de deux principaux récepteurs (le récepteur CB1 et le récepteur CB2), de deux principaux endocannabinoïdes (l'anandamide et le 2-arachidonyl-glycerol), des protéines de synthèse, de recapture et de dégradation des endocannabinoïdes (Bossong et al., 2014).

Un nombre croissant d'études suggèrent un important rôle du système endocannabinoïde dans la physiopathologie de la schizophrénie (Leweke et Koethe, 2008 ; Bossong et al., 2010). La consommation de THC (cannabinoïde exogène présent dans le cannabis, ligand des récepteurs CB1 et CB2) à l'adolescence est associée à une augmentation du risque de développer une schizophrénie à l'âge adulte (Moore et al., 2007) et le cannabis consommé par des sujets souffrant de schizophrénie est associé à une diminution de la réponse au traitement et une augmentation de la sévérité des symptômes (D'Souza et al., 2005 ; Foti et al., 2010). Une augmentation des taux d'endocannabinoïdes a été relevée au niveau du liquide céphalo-rachidien de sujets souffrant de schizophrénie (Guiffrida et al., 2004 ; Leweke et al., 1999 et 2007). Une augmentation de la densité des récepteurs CB1 a été retrouvée au niveau cérébral chez les sujets souffrant de schizophrénie en post mortem (Dalton et al., 2011 ; Jenko et al., 2012), ainsi qu'une augmentation de l'affinité du récepteur CB1 aux endocannabinoïdes dans les études in vivo (Wong et al., 2010 ; Ceccarini et al., 2013). Enfin, l'activation du système endocannabinoïde par le THC chez des volontaires sains conduit à une altération des fonctions cognitives similaires à celles retrouvées chez les sujets souffrant de schizophrénie, avec une altération de la mémoire, de l'attention et des fonctions exécutives (Solowij et al., 2007 ; Bhattacharyya et al., 2013).

Ce travail propose de faire le point des connaissances actuelles dans une première partie sur les altérations cognitives dans la schizophrénie et chez des volontaires sains après consommation de THC. Nous détaillerons dans une deuxième partie le fonctionnement du système endocannabinoïde et son implication dans la physiopathologie de la schizophrénie. Nous terminerons, dans une troisième partie, par une revue de la littérature s'intéressant à l'association entre le système endocannabinoïde et les altérations cognitives dans la schizophrénie.

## 2 Schizophrénie

### 2.1 Epidémiologie et sémiologie

La schizophrénie est un trouble complexe, sévère et chronique, dont la prévalence sur la vie se chiffre à 0.87% (Perälä et al., 2007) dans la population générale. Elle est considérée comme la huitième cause de handicap chez les 15 à 44 ans par l'OMS (Charrier et al., 2009). Elle sévit dans toutes les régions du monde mais semble plus fréquente en milieu urbain et chez les migrants. Elle se déclare le plus souvent à l'adolescence, entre 15 et 25 ans, majoritairement par des débuts aigus nécessitant une hospitalisation. La schizophrénie touche aussi bien les femmes que les hommes, toutefois, elle semble plus précoce et plus invalidante chez ces derniers (Charrier et al., 2009)

Le diagnostic de schizophrénie repose sur le repérage de signes cliniques et sur l'évolution de la maladie. Elle se manifeste par des altérations des processus de la pensée, de la perception et de la réponse émotionnelle. Emil Kraepelin, au XIXe siècle fut le premier à décrire la maladie, en utilisant le terme de *dementia praecox* mettant l'accent sur les symptômes cognitifs, les hallucinations et les délires. En 1911, Bleuler a pour sa part employé le mot *schizophrénie*, décrivant un schisme entre les différents domaines de la pensée, des émotions et du comportement. Il considérait les hallucinations et les délires comme des symptômes secondaires et décrivait quatre symptômes primaires : autisme, ambivalence, affect, dissociation (Desfossé, 2012). De nos jours, dans le manuel diagnostique et statistique des maladies mentales (DSM 5, American Psychiatric Association), la schizophrénie est un trouble qui doit évoluer depuis au moins six mois comportant au moins deux caractéristiques parmi les suivantes pendant au moins un mois : idées délirantes, hallucinations, langage désorganisé, comportement désorganisé, symptômes négatifs (émoussement affectif, retrait social, apathie, avolition, alogie).

Les symptômes positifs sont les plus bruyants, peuvent survenir brutalement lors d'une phase aiguë de la maladie. Ce sont les symptômes les plus accessibles au traitement antipsychotique. Ils comprennent les idées délirantes (croyances erronées) et les hallucinations (perceptions sans objet à percevoir, pouvant toucher chacun de nos cinq sens) (Stahl, 2013).

Les symptômes de désorganisation se traduisent au niveau cognitif (altération du cours de la pensée avec discours diffluent, hermétique, barrages, altérations du système logique avec ambivalence, rationalisme morbide, raisonnement paralogique, altérations du langage par des

néologismes ou des paralogismes) émotionnel (discordance idéo affective) et comportemental (maniérismes, parakinésies).

Les symptômes négatifs de la schizophrénie se traduisent également au niveau cognitif (pauvreté du discours, alogie), émotionnel (émoussement des affects) et comportemental (avolition, apragmatisme, retrait social).

## **2.2 Altérations des fonctions cognitives chez les patients souffrant de schizophrénie**

Dès 1898, Emil Kraepelin dans sa définition de la « démence précoce », identifiait la schizophrénie comme une maladie du cerveau caractérisée par une détérioration de l'intellect et de la personnalité apparaissant chez des jeunes adultes. De même, en 1911, Eugen Bleuler a inclus les altérations de la mémoire, de l'attention et de ce que l'on désignera plus tard par le terme « fonctions exécutives » dans sa description des troubles schizophréniques. Ces altérations cognitives sont observées chez environ 75% à 85% des sujets souffrant de schizophrénie (Palmer et al, 1997). Elles semblent constituer une caractéristique intrinsèque de la maladie, dans la mesure où elles ne peuvent être expliquées ni par le traitement médicamenteux, ni par les effets de l'institutionnalisation, bien que ces facteurs puissent influencer sur le fonctionnement cognitif (Fioravanti et al., 2005). Ces altérations sont fréquentes, souvent d'intensité sévère, et associées au handicap dont souffrent les sujets dans leur vie quotidienne (Prouteau et Verdoux, 2011).

### **2.2.1 Evolution longitudinale des altérations cognitives au cours de la maladie**

Les altérations cognitives sont présentes dès le stade pré-morbide (Rund et al., 2009 ; Wooberry et al., 2008 ; Khandaker et al., 2011) et s'aggravent aux alentours du premier épisode psychotique (Kim et al., 2011 ; Bora et al., 2014). Des altérations cognitives ont également été retrouvées chez les sujets à haut risque de développer un trouble schizophrénique (avec un niveau intermédiaire entre les altérations présentées par les sujets lors d'un premier épisode psychotique et les sujets indemnes de pathologie psychiatrique) (Kim et al., 2011). Ces altérations touchaient notamment la mémoire de travail et la vitesse de traitement de l'information (Jahshan et al., 2010). Elles restent relativement stables au cours de la maladie. En effet, aucune aggravation entre les épisodes psychotiques n'est retrouvée. Les performances des sujets souffrant de schizophrénie se situent en moyenne entre 0,5 et 1 déviation standard en dessous des valeurs normales (Heinrichs et Zakzanis, 1998). L'aggravation des altérations cognitives avec l'âge n'est pas plus importante que dans la population générale (Harvey et al., 2005 ; Heaton et al., 2011 ; Hoff et al., 2005). Aucune

association significative entre les symptômes positifs, négatifs et de désorganisation, et les altérations cognitives n'était par ailleurs retrouvée (Schaefer et al., 2011).

## 2.2.2 Altérations cognitives d'un point de vue transversal

Une méta-analyse, menée par Fioravanti et al. (2012) portant sur 247 études publiées de 1990 à 2010, a montré une altération cognitive significative dans la plupart des domaines chez les sujets souffrant de schizophrénie par rapport à des sujets témoins. L'intensité de ces altérations était variable d'un sujet à l'autre (Heinrichs et Zakzanis, 1998 ; Addington et al., 2002). En effet, chez 27 % des sujets, les altérations étaient sévères, chez 41 % moyennes, chez 16 % légères et chez les 16 % restants les altérations étaient infimes. Il existait ainsi une grande hétérogénéité interindividuelle quant à la sévérité de ces altérations. La schizophrénie était ainsi caractérisée par une altération cognitive générale, avec divers degrés de déficit selon les domaines (Addington et al., 2002). Parmi les 22 variables cognitives explorées chez des sujets souffrant de schizophrénie par rapport à des témoins, les domaines les plus altérés étaient la mémoire globale, verbale ou non verbale. Vianin et al. (2007) retrouvaient quant à eux une altération plus marquée pour la mémoire, l'attention et les fonctions exécutives.

## 2.2.3 Mémoire et schizophrénie

### 2.2.3.1 Définition de la mémoire

La mémoire correspond à l'ensemble des processus biologiques et psychologiques qui permettent le codage, le stockage et la récupération d'informations transmises par nos sens (Baddeley 1993). Il existerait au moins cinq types fondamentaux de mémoire selon le modèle de Tulving (2008) : les mémoires épisodique, sémantique, perceptive, la mémoire de travail et la mémoire procédurale.

### 2.2.3.2 Le modèle de Tulving

En 1991, Tulving propose un modèle opposant la mémoire à court terme (comprenant la mémoire de travail), la mémoire procédurale et la mémoire à long terme (qui comprend alors la mémoire sémantique, mémoire épisodique et la mémoire perceptive).

### 2.2.3.3 La mémoire à court terme

La mémoire à court terme constitue une unité de stockage dont le contenu est limité (environ sept mots) et rapidement effacé à court terme (au bout de 20 secondes environ). Le concept de mémoire de travail sera ajouté à celui de mémoire à court terme par Baddeley (1974). La

mémoire de travail est une mémoire dont le délai de stockage de l'information est de l'ordre de quelques secondes à quelques minutes. Sa capacité, soit la quantité d'informations stockées, est limitée à environ 7 informations unitaires (+/- 2 informations unitaires), ce qui définit l'empan mnésique. Elle maintient actives les informations le temps nécessaire à leur exploitation. Elle a également la capacité de manipuler l'information stockée dans la mémoire à long terme. Elle a donc un rôle actif dans certains types de tâches cognitives comme l'autorépétition, le rappel de souvenir, l'organisation, la résolution de problème, la compréhension.

#### *2.2.3.3.1 La mémoire procédurale*

Cette mémoire concerne l'apprentissage sensorimoteur et le stockage des compétences (faire du vélo, marcher, jouer d'un instrument), lesquelles sont automatisées quand elles sont acquises. Ces apprentissages sont aussi appelés habilités ou conditionnements simples. Pour Tulving, cette mémoire est indépendante des autres types de mémoire (Cohen et Squire, 1980).

#### *2.2.3.3.2 La mémoire à long terme*

Il s'agit de l'ensemble des mémoires qui ont une longue durée de vie. Ces mémoires sont spécialisées. Sont distinguées la mémoire sémantique, la mémoire épisodique et la mémoire perceptive (Squire et al., 1991).

##### *2.2.3.3.2.1 La mémoire sémantique*

Décrite par Tulving (1972), la mémoire sémantique représente l'ensemble des connaissances sur le monde et sur soi. Elle stocke les concepts des mots, leur sens. La mémoire sémantique est considérée comme un réseau d'associations, parfois hiérarchique reliant le mot et le concept, par exemple canari et oiseau. Cette mémoire est généralement la plus durable, correspondant au sens d'un livre ou d'un film restant après plusieurs années. La mémoire encyclopédique fait partie de la mémoire sémantique. Elle représente le stock immense des connaissances spécialisées (histoire, géographie, mathématiques, etc.) et se chiffre par dizaines de milliers de données. La mémoire sémantique d'un élève de troisième possède par exemple près de 20 000 concepts et mots.

##### *2.2.3.3.2.2 La mémoire épisodique*

La mémoire épisodique correspond à l'enregistrement individualisé d'une information dans son contexte spécifique d'apparition, tel un mot connu rencontré dans un contexte nouveau,

par exemple le mot avion dans une brochure de voyages (Tulving, 1972). Elle concerne le souvenir d'instantanés uniques, bien localisés dans le temps et l'espace. Tout souvenir d'épisode est associé à un instant et un lieu. Elle implique un rappel conscient de l'évènement et de son contexte spatio-temporel. C'est une mémoire narrative, c'est à dire qu'elle contient les détails d'une séquence d'évènements. Elle nécessite 3 processus distincts qui correspondent à 3 étapes du traitement de l'évènement (Le Roy, 2011) : l'encodage (transformation du vécu en représentation mnésique : construction du souvenir), le stockage (distribution des différents aspects de l'expérience dans différentes régions cérébrales) et le rappel.

L'évènement est donc constitué dans la mémoire épisodique de 3 types d'information (« le quoi », « le où », « le quand »).

#### 2.2.3.3.2.3 *La mémoire perceptive*

La mémoire perceptive ou système de représentations perceptives, permet d'imprimer de façon relativement automatique et involontaire l'image des objets sans forcément les rattacher à un sens et un contexte (Tulving, 1991). Il s'agit donc de la mémoire du percept avant même qu'il ait une signification. Par exemple, dans le cadre de la perception visuelle, on perçoit parfois une forme avant de l'identifier. Déjà à ce stade le cerveau garde une première trace de ce qu'il a perçu.

#### 2.2.3.4 *Evaluation et altération mnésiques dans la schizophrénie*

La mémoire est une des dimensions majeures du fonctionnement cognitif et son intégrité est déterminante dans le fonctionnement quotidien, l'orientation thérapeutique et la réponse au traitement (Prouteau, 2011). Les sujets souffrant de schizophrénie ont montré des résultats inférieurs aux témoins dans l'évaluation des performances mnésiques (McKenna et al., 1990). Des données récentes ont ainsi montré que la mémoire était le seul prédicteur du gain de connaissances sur la maladie durant un programme de psychoéducation (Jahn et al., 2011).

Sur les 113 études incluses dans la méta-analyse de Fioravanti et al. en 2005, 88 évaluaient les capacités mnésiques des sujets souffrant de schizophrénie en comparaison à des sujets témoins (soit 6628 sujets) (Fioravanti et al., 2005). Les performances mnésiques se trouvaient significativement altérées chez les sujets souffrant de schizophrénie par rapport aux sujets témoins, avec une taille d'effet de -1,18 et un  $p < 0,00001$ . L'altération mnésique représentait l'altération cognitive la plus importante chez les sujets souffrant de schizophrénie parmi les variables cognitives étudiées dans cette méta-analyse. Une deuxième méta-analyse (Fioravanti et al., 2012) portant sur 47 études évaluant les performances mnésiques, soit 2066 sujets

souffrant de schizophrénie et 1366 sujets témoins, a confirmé ces résultats avec une taille d'effet de -1,22 et  $p < 0,00001$ .

#### 2.2.3.4.1 *La mémoire de travail*

De nombreuses études ont mis en évidence une altération de la mémoire de travail dans la schizophrénie (Park et al., 1992 ; Goldman-Rakic, 1994 ; Silver et al., 2003). Ainsi, une altération significative de la mémoire de travail chez les sujets souffrant de schizophrénie par rapport aux sujets témoins, avec une taille d'effet allant de 0,55 à 1,41, était retrouvée dans une méta-analyse portant sur 187 études comprenant 36 tests évaluant la mémoire de travail (Forbes et al., 2009). Cette altération n'était pas liée au QI, à la durée de la maladie, à la prise de traitement neuroleptique, ni à l'intensité des symptômes positifs ou négatifs, confirmant ainsi les résultats d'une précédente méta-analyse (Lee et Park, 2005). Par la suite, les différents sous types de la mémoire de travail ont été étudiés, tels que Baddeley les a décrits : la boucle phonologique, le bloc visuo-spatial et l'administrateur central (aussi appelé : « le centre exécutif »). Les données actuelles tendent à montrer que les altérations de la mémoire de travail pourraient être liées à l'atteinte du centre exécutif (administrateur central) et du registre visuo-spatial (Park et al, 1995 ; Salamé et al., 2006). En revanche la mémoire de travail verbale (boucle phonologique) semblerait relativement préservée (Salamé et al., 1998). Une altération de la mémoire de travail visuo-spatiale est ainsi retrouvée dans la schizophrénie (Aleman et al., 1999 ; Heinrichs et Zakzanis, 1999 ; Salamé et al, 1998 ; Lee et Park, 2005). Il s'agit des altérations cognitives les plus documentées dans cette pathologie (Park et al., 1992 ; Park et al., 1995). Le plus souvent les études utilisent le test des blocs de Corsi (Salamé et al., 1998) pour obtenir une mesure rapide des capacités visuo-spatiales.

La composante visuelle du registre visuo-spatial (testée à l'aide d'une tâche de reconnaissance des visages humains (Gooding et Tallent, 2004) et la composante spatiale (Leiderman et al., 2004) sont toutes deux altérées, montrant une altération de l'ensemble du matériel non verbal. Afin d'évaluer la mémoire de travail verbale, des tâches basées sur des empanns mnésiques verbaux, telles que la mémoire des chiffres ordre inverse sont utilisées.

Les altérations de la mémoire de travail verbale sont moindres que celles de la mémoire de travail visuo-spatiale, avec une taille d'effet allant de 0,068 à 0,824 pour la première et allant de 0,152 à 0,766 pour la seconde selon une méta analyse portant sur 124 études de 1980 à 2004 (Lee et Park., 2005). D'autres études menées plus récemment ont montré des résultats similaires (Salamé et al., 2006 ; Botero et al., 2013).

#### 2.2.3.4.2 *La mémoire procédurale*

Selon la littérature, la mémoire procédurale, qui fait partie des mémoires non déclaratives (Salamé et al., 1998), semble le plus souvent intacte dans la schizophrénie. La comparaison des capacités d'apprentissage implicite (dans lesquelles entre en jeu la mémoire procédurale) entre sujets souffrant de schizophrénie et sujets témoins a montré que celles-ci étaient préservées chez les sujets souffrant de schizophrénie (Danion et al., 2001). De même, une étude menée par Altshuler et al. (2004), comparant les altérations cognitives dans 3 groupes (40 sujets souffrant de trouble bipolaire stables depuis 3 mois, 20 sujets souffrant de schizophrénie stables depuis 3 mois et 22 sujets témoins) n'a pas mis en évidence de différence significative concernant la mémoire procédurale chez les sujets souffrant de schizophrénie par rapport aux témoins ( $p=0,9$  et taille d'effet à  $-0,22$ ).

#### 2.2.3.4.3 *La mémoire à long terme*

La mémoire à long terme est perturbée chez les sujets souffrant de schizophrénie (Heinrichs et Zakzanis, 1998). Les altérations les plus marquées portent sur la mémoire épisodique (Schaefer et al., 2013) mais il existe aussi une atteinte de la mémoire autobiographique, à l'inverse la mémoire sémantique qui semble préservée (Elvevag et al., 2002).

#### 2.2.3.4.4 *La mémoire épisodique*

La mémoire épisodique est fortement liée au pronostic fonctionnel et les performances en mémoire épisodique semblent également corrélées au risque de rechute à 1 an (Moritz et al., 2001). Les sujets souffrant de schizophrénie ont montré une altération significative de la mémoire épisodique évaluée par des tâches de rappel et de reconnaissance avec une taille d'effet modérée à large (Heinrichs et Zakzanis, 1998 ; Aleman et al., 1999 ; Fiovaranti et al., 2005 ; Pelletier et al., 2005). La méta-analyse de Schaefer et al. 2013 incluant 100 études (9048 sujets souffrant de schizophrénie et 8814 sujets témoins) retrouvait une altération statistiquement significative de la mémoire épisodique avec des tailles d'effet allant de  $-0,68$  à  $-1,41$ . Ces altérations étaient indépendantes d'une prise de traitement, d'un déficit global des capacités intellectuelles et de l'attention (Schaefer et al., 2013). Comme pour les autres altérations cognitives dans la schizophrénie, l'altération de la mémoire épisodique était présente à la phase prodromique, se majorait après le premier épisode puis semblait stable au cours de la maladie jusqu'à 65 ans (Danion et al., 2007).

Un déficit à l'étape d'encodage, et non un défaut de stockage ou de rappel, expliquerait l'altération de la mémoire épisodique chez les sujets souffrant de schizophrénie (Gold et al.,

1992 ; Ragland et al., 2001 ; Hofer et al, 2003). En effet, les sujets souffrant de schizophrénie présentent des difficultés à récupérer le contexte lié à l'événement et des difficultés à récupérer le souvenir de la liste dans laquelle un mot lui a été présenté, le souvenir de la position spatiale qu'occupait ce mot ou le souvenir de la personne qui a généré l'évènement (Rizzo et al., 1996 ; Danion et al., 1999).

#### *2.2.3.4.5 La mémoire sémantique*

La mémoire sémantique (qui correspond à l'ensemble des connaissances sur le monde et sur soi) semble globalement épargnée (Elvevag et al., 2002). Ce sont surtout les difficultés d'accès liées aux fonctions exécutives, qui sont à l'avant-scène (Joyce et al., 1996). Ainsi, Doughty et Done (2009) précisent que les altérations de la mémoire sémantique ne s'expliquent non pas par une atteinte des connaissances sémantiques mais par l'altération des fonctions exécutives et de la fluence verbale.

#### *2.2.3.4.6 La mémoire autobiographique*

La mémoire autobiographique se distingue des mémoires sémantiques et épisodiques et peut se définir selon Baddeley (1992) comme la capacité des sujets à récupérer des informations sur soi-même, c'est à dire où le soi est défini comme l'objet de connaissance. Elle comporte une partie sémantique personnelle et une partie épisodique personnelle.

Il existe peu d'études portant sur les altérations de la mémoire autobiographique dans la schizophrénie. L'observation clinique montre pourtant que les sujets présentent des difficultés à évoquer leurs souvenirs personnels, à les reconstruire dans un récit cohérent et à se projeter dans leur avenir en fonction de leur histoire passée (Vidailhet et Cuervo-Lombard, 2007). Bien que portant sur de faibles échantillons (18 sujets souffrant de schizophrénie et 10 sujets témoins), l'étude de Feinstein et al. en 1998 retrouvait une altération du rappel pour les faits et les événements personnels (Feinstein et al., 1998). Cependant, la sévérité de l'altération était variable selon la période de l'existence considérée. En effet, l'altération était significative pour la période « jeune adulte » et pour la période récente, mais ne touchait pas la période de l'enfance. Les altérations de la mémoire autobiographique étant particulièrement marquées pour la période « jeune adulte », il est suggéré l'existence d'une perturbation de l'encodage (ou de la consolidation) de l'information survenant autour de la période de début des troubles psychotiques (Feinstein et al., 1998). Il a aussi été montré que, sur un plan qualitatif (richesse de souvenir, adéquation avec la réalité, émotions associées, ect...), les sujets souffrant de schizophrénie présentaient moins de souvenirs sémantiques et épisodiques et moins de souvenirs spécifiques (Riutort et al., 2003 ; Danion et al., 2005).

## 2.2.4 Fonctions exécutives et schizophrénie

### 2.2.4.1 Définition des fonctions exécutives et généralités

Les fonctions exécutives (ou contrôle cognitif) permettent l'adaptation dynamique et la régulation du comportement en prenant en compte les *feedback* de l'environnement et les représentations internes. Ces fonctions recouvrent les processus de planification (avant l'action), d'autorégulation (durant l'action) et de gestion des conséquences avec rétrocontrôle (Dalery et al., 2012). Leur fonction principale est de permettre aux sujets de s'adapter à des situations nouvelles, et ce même quand ils se trouvent confrontés à la réalisation d'une situation routinière mobilisant des habiletés cognitives sur-apprises. Ainsi, les fonctions exécutives entrent en jeu dès lors que la tâche fait appel à des processus contrôlés (Elissalde et al., 2011).

### 2.2.4.2 Tests évaluant les altérations des fonctions exécutives dans la schizophrénie

Les tests utilisés pour mesurer les altérations des fonctions exécutives ont longtemps manqué de spécificité (Baddeley, 1986), probablement du fait de l'hétérogénéité dans la définition même des fonctions exécutives (Chan et al., 2006).

Le modèle de Norman et Shallice (1986) du Système Attentionnel Superviseur (SAS) semble être le modèle le plus abouti pour détailler les différentes altérations des fonctions exécutives dans la schizophrénie (Chan et al., 2006). Selon Norman et Shallice, le rôle du SAS est de fournir une nouvelle réponse en modifiant ou supprimant l'expression d'un schéma lorsque ce dernier est inapproprié pour atteindre un but. Une altération de ce système produirait une incapacité à atteindre un but, à planifier une action, à choisir entre deux séquences de comportements pour réaliser une action. Selon Frith (1992), les principales altérations cognitives retrouvées dans la schizophrénie pourraient être expliquées par un défaut du SAS. Une série de tests ont été validés pour évaluer différentes composantes des fonctions exécutives selon la théorie du SAS (Chan et al., 2006).

Nous proposons ici de détailler quelques tests (non exhaustifs) pertinents pour évaluer les altérations des fonctions exécutives dans la schizophrénie.

#### 2.2.4.2.1 La tour de Londres

La tâche appelée Tour de Londres fut élaborée par Shallice (1982) afin d'investiguer les troubles de la planification de l'action chez les patients atteints de lésion frontale.

Deux supports en bois identiques sont présentés au sujet. Il s'agit de deux planches surmontées chacune de 3 tiges de hauteur différente. Sur ces tiges sont enfilées 3 boules de

couleur différente (une bleue, une jaune et une rouge). Les boules occupent des positions différentes sur les deux supports.

Le sujet doit disposer les boules se trouvant sur le support "départ" afin qu'elles occupent les mêmes positions que sur le support "arrivée". A cette fin, il doit tenir compte de 4 règles :

- Il ne peut prendre qu'une seule boule à la fois,
- Chaque boule sortie de sa tige doit être placée sur une tige avant de prendre la boule suivante,
- Il ne peut pas y avoir plus de boule sur une tige que la hauteur de la tige (1 boule sur la petite tige, 2 boules sur la tige moyenne et 3 boules sur la grande tige),
- Il faut résoudre le problème en faisant le moins de déplacements de boules possible.

Les problèmes se définissent par le nombre de mouvements minimum nécessaires pour leur résolution. Ce nombre varie entre 1 et 8.

Sur trois études réalisées, les sujets souffrant de schizophrénie ont pris plus de temps pour initier le premier mouvement et ont nécessité un temps total plus long pour finaliser la tâche (Morris et al., 1995, Hutton et al., 1998, Marcezewski et al., 2001).

#### *2.2.4.2.2 Le test de Hayling*

Ce test permet de mesurer l'initiation (sur la phase d'association) ou l'inhibition. Il comprend 30 phrases dont il manque le dernier mot. Le participant doit compléter la phrase par un mot qui lui est associé ou inhiber ce mot.

Nathaniel-James et al (1996) ont retrouvé chez les sujets souffrant de schizophrénie un défaut dans les phases d'inhibition mais pas dans les phases d'associations. Marcezewski et al., en 2001, ont retrouvé des altérations dans les deux phases du test en comparaison aux sujets témoins.

#### *2.2.4.2.3 Le test d'attention soutenue*

Ce test a été développé par Robertson et al. en 1997. Un chiffre entre 0 et 9 apparaît à l'écran de l'ordinateur, les participants doivent appuyer sur le bouton de la souris selon une règle prédéfinie, par exemple « tout chiffre qui n'est pas zéro ni trois ».

Ce test a une bonne sensibilité pour évaluer l'altération des fonctions exécutives chez les patients souffrant de schizophrénie selon la théorie du SAS (Chan et al., 2002 et 2004).

#### 2.2.4.2.4 *Le test de Stroop*

Le test de Stroop présente une bonne sensibilité pour l'évaluation des altérations des fonctions exécutives dans la schizophrénie selon la théorie du SAS dans sa capacité à créer un conflit (Struss et al., 1995)

Les participants doivent dans un premier temps lire les noms de couleur inscrits en noir et blanc sur une liste. Ensuite, ils doivent donner les couleurs d'une liste de rectangles verts, bleus, jaunes ou rouges. Enfin, sur la dernière liste, ils doivent nommer la couleur dans laquelle est écrit chacun des mots le plus rapidement possible.

#### 2.2.4.2.5 *Le test de Wisconsin (Wisconsin Card Sorting Test, WCST)*

Ce test possède une bonne sensibilité pour évaluer les capacités de flexibilité et d'adaptation face à une nouvelle règle et est validé pour une utilisation dans la schizophrénie (Struss et al., 1995). Il se déroule à l'aide de cartes sur lesquelles sont dessinées des figures géométriques qui diffèrent par leur couleur (rouge, vert, jaune ou bleu), leur forme (triangle, étoile, croix ou rond) ou leur nombre (une, deux, trois ou quatre figures par carte). Le sujet doit alors appairer chacune des cartes avec l'une des quatre cartes de référence présentées devant lui selon une règle que l'on ne lui indique pas et qu'il doit découvrir. Selon le feed-back de l'administrateur, le sujet doit alors inférer la règle pour répondre correctement.

#### 2.2.4.2.6 *Le Trail Making Test (TMT)*

Cette épreuve constituée en 2 parties (A et B) implique également des capacités visuo-motrices (recherche visuelle). Dans la partie A du test le sujet doit relier au crayon des nombres par ordre croissant, les nombres étant disséminés aléatoirement sur une page. Dans la partie B, le sujet doit relier alternativement un nombre à une lettre de manière croissante (1 - A-2-B-3-C-4-D...). On demande au sujet d'aller le plus vite possible sans lever le crayon. Si l'expérimentateur voit que le sujet se trompe, il doit lui faire remarquer.

Cette épreuve de flexibilité mentale est validée selon Struss et al pour l'évaluation des fonctions exécutives dans la schizophrénie.

#### 2.2.4.3 *Altération des fonctions exécutives chez les sujets souffrant de schizophrénie*

Une méta-analyse publiée en 2001 a montré une taille d'effet concernant les altérations des fonctions exécutives chez les sujets souffrant de schizophrénie de -1.41 comparativement aux sujets témoins sains et de -0.4 comparativement aux sujets témoins souffrant d'un autre trouble psychiatrique (Johnson-Selfridge et al., 2001).

#### *2.2.4.3.1 1.2.4.3.1 Altérations des fonctions exécutives chez des sujets souffrant de schizophrénie depuis plusieurs années*

Quatre-vingt-dix sujets souffrant de schizophrénie (74 hommes et 16 femmes) ont été inclus selon les critères du DSM-IV dans une étude utilisant la théorie du fractionnement des composants spécifiques des fonctions exécutives (Chan et al, 2006). L'âge moyen des participants était de 46.5 ans avec une durée moyenne de la maladie de 22.2 ans et des doses moyennes d'antipsychotiques de 1263.13 mg d'équivalent chlorpromazine. L'intensité des symptômes cliniques était évaluée par la Positive and Negative Syndrom Scale (PANSS, Kay S., 1987). L'altération des fonctions exécutives était mesurée en différentes sous-catégories comme suit :

- L'initiation qui était mesurée à l'aide du test de Hayling (phase d'association), du temps mis pour initier le premier mouvement lors d'un test de la tour de Londres, et du Trail Making Test partie A.
- L'attention soutenue mesurée à l'aide de tests de performance continue (CPT)
- Les capacités de flexibilité mesurées à l'aide de la partie B du Trail Making Test et du WCST.
- La désinhibition évaluée à l'aide du Test de Hayling (phase d'inhibition), à l'aide du Test de Stroop et du SET.
- Les capacités de planification évaluées à l'aide de la tour de Londres.

Les performances aux tests étaient considérés altérés lorsque les résultats étaient inférieurs à 1.5 déviation standards.

Parmi les 90 participants, les auteurs ont retrouvé 6 profils de résultats :

- 27.6% des participants souffraient d'une altération des performances dans toutes les catégories
- 18.9% des participants souffraient d'une altération des performances dans 4 catégories sur 5
- 16.7% des participants souffraient d'une altération des performances dans 3 catégories sur 5
- 20% des participants souffraient d'une altération des performances dans 2 catégories sur 5
- 10% des participants souffraient d'une altération des performances dans 1 catégorie
- 6,7% des participants ne souffraient d'aucune altération.

Ces résultats suggèrent une hétérogénéité dans l'altération des fonctions exécutives chez les sujets souffrant de schizophrénie, conséquence d'altération spécifiques de sous catégories.

Les auteurs soulignent par ailleurs que les participants souffrant d'altérations dans au moins quatre domaines sont significativement plus âgés ou ont un score à la PANSS plus élevé que les participants des autres groupes.

#### 2.2.4.3.2 1.2.4.3.2 *Fonctions exécutives chez les sujets souffrant d'un premier épisode psychotique non traité*

Une étude similaire, utilisant la théorie du fractionnement de composants spécifiques des fonctions exécutives, chez des sujets souffrant d'un premier épisode psychotique non traité a également été réalisée (Chan et al. 2006). Soixante-dix-huit patients (49 hommes et 29 femmes) souffrant d'une schizophrénie débutante selon les critères DSM-IV ont été inclus. L'âge moyen des participants était de 28.5 ans avec une durée des troubles psychotiques non traité de 248.6 jours. Soixante sujets témoins (19 hommes et 41 femmes) ont été inclus à l'étude. L'altération des fonctions exécutives était mesurée en différentes sous-catégories selon la théorie du SAS à l'aide des tests utilisés dans l'étude décrite au chapitre précédent. Une mesure de la mémoire de travail était ajoutée dans cette étude. Les performances aux tests étaient considérées altérées lorsque le Z-score était inférieur à -1.5.

Comparée à celle des sujets témoins, la moyenne des résultats aux tests des sujets souffrant de schizophrénie était plus faible dans la sous-catégorie « attention soutenue ». L'initiation, la mémoire de travail, la flexibilité, la désinhibition et les capacités de planification n'étaient pas altérées chez les sujets souffrant de schizophrénie non traitée comparativement aux sujets témoins.

En utilisant la même méthode que dans l'étude décrite précédemment, les auteurs ont retrouvé six profils de résultats :

Les auteurs de cette étude rapprochent leurs résultats d'études précédentes qui avaient retrouvé une altération des performances dans les tâches d'attention soutenue au début de la maladie, altération qui semble être un marqueur endophénotypique de la maladie (Cannon et al, 2001 ; Chen et Faraone, 2000 ; Egan et al, 2000).

Les patients souffrant d'un premier épisode schizophrénique présentent donc un nombre plus limité d'altérations des fonctions exécutives que les sujets souffrant de schizophrénie depuis plusieurs années. Ces résultats suggèrent une altération des fonctions exécutives avec l'évolution de la maladie (bien qu'il soit nécessaire de rester vigilant car le diagnostic de schizophrénie porté lors des premiers épisodes peut évoluer).

## 2.2.5 Troubles attentionnels et schizophrénie

### 2.2.5.1 Définition et généralité

L'attention peut être définie comme la capacité à identifier un stimulus pertinent dans l'environnement (détection), se concentrer sur ce stimulus plutôt que les autres (attention sélective), maintenir l'attention sur celui-ci (attention soutenue) et permettre ainsi le traitement de ce stimulus par les mécanismes cognitifs dits « de haut niveau ». L'attention a également pour fonction de permettre le traitement de plusieurs stimuli simultanément en assurant une répartition des ressources attentionnelles (attention partagée). Il est important de noter que l'attention peut influencer les performances d'un grand nombre d'autres fonctions cognitives (mémoire de travail, fonctions exécutives tout particulièrement). Ses mécanismes comprennent la sélection et l'implémentation de la sélection (comment inhiber le traitement des autres stimuli et augmenter celui du stimulus sélectionné) ; chez les sujets souffrant de schizophrénie, l'implémentation ne semble pas altérée. L'attention peut s'appliquer à la sélection d'un stimulus ou la sélection d'une règle, par convention les tâches s'appliquant à la sélection de règles ont été rattachées aux fonctions exécutives ou à la mémoire de travail (Dalery et al, 2012).

Nous envisagerons successivement les différents aspects de l'attention perturbés dans la schizophrénie.

### 2.2.5.2 Réaction d'orientation (selon Dalery et al, 2012)

L'alerte correspond à l'état général d'éveil du système nerveux central et renvoie à la disposition à traiter des informations et à répondre aux stimulations de l'environnement. L'alerte peut se modifier de manière tonique ou de manière phasique. La fluctuation du niveau d'éveil au cours de la journée constitue la modification tonique de l'alerte : lente, progressive, graduelle et généralisée. L'alerte phasique représente au contraire une modification soudaine et transitoire du niveau d'éveil suite à la présentation d'un signal avertisseur. Par ailleurs, si un tel événement se reproduisait plusieurs fois de suite, le niveau d'alerte serait nettement réduit : c'est l'habituation.

Les sujets souffrant de schizophrénie ne réussissent pas à développer une habituation à un tel signal d'alerte, et continuent à réagir comme si chaque stimulus était nouveau. C'est pourquoi il est recommandé de réduire les stimulations environnementales auxquelles peut être soumis un sujet présentant une décompensation schizophrénique. Par ailleurs, et contrairement aux sujets sains, le fait d'informer le patient ou de le prévenir par un signal qu'il est sur le point

d'être alerté ne réduit pas l'intensité de la réaction d'orientation. En effet, chez les individus sains, un signal qui précède un stimulus d'alerte déjà expérimenté élimine partiellement ou complètement la réaction d'orientation, au fur et à mesure que l'exposition au stimulus se répète. Ce phénomène de « prepulse inhibition » est nettement réduit chez les sujets souffrant de schizophrénie voire quelquefois complètement absent et ce même lors du premier épisode et en absence de traitement. Pour cette raison, les sujets souffrant de schizophrénie pourraient être en état d'alerte continue, comme si l'environnement constituait une menace permanente. Ces anomalies pourraient être reliées à un ensemble de signes (hallucinations et idées délirantes...) et de vécu de l'environnement présents chez les patients. Ce déficit a également été décrit chez des apparentés du premier degré de sujets souffrant de schizophrénie et chez des sujets présentant une personnalité schizotypique.

### *2.2.5.3 Attention soutenue et vigilance (selon Dalery et al., 2012)*

La vigilance correspond au niveau d'éveil manifesté lors d'une tâche cognitive. L'attention soutenue est la capacité de maintenir une performance sur une longue période de temps qui dépend du maintien de la vigilance, de la capacité de détection du stimulus et de la résistance à la distraction, donc du contrôle mental. Les altérations de la vigilance peuvent donc être définies comme une difficulté à maintenir, de façon soutenue, son attention pour une période relativement prolongée. Une période d'activité pour une tâche reconnue monotone, d'une durée de quinze minutes sans interruption, est généralement reconnue comme critère valable dans l'évaluation des altérations de l'attention soutenue.

L'attention soutenue peut être par exemple étudiée à l'aide du Continuous Performance Task (CPT). La dénomination CPT fait référence à plusieurs tests répondant à des critères communs :

- Une présentation randomisée de stimuli visuels sur un écran
- Une fréquence rapide de présentation des stimuli (habituellement entre une et deux secondes)
- Un bref temps d'exposition pour chaque stimulus (habituellement entre 40 et 200 millisecondes)
- Une faible fréquence de survenue du stimulus cible (environ 25% d'occurrence)
- La désignation comme cible d'un stimulus ou d'une séquence de deux stimuli : identiques ou non.

Les stimuli peuvent être alphanumériques ou géométriques. Les performances sont évaluées classiquement en temps moyen de réponses et en nombres d'erreurs par « omission » ou par « commission » (fausses alarmes).

Les performances au CPT des sujets souffrant de schizophrénie sont inférieures à celles des témoins et seraient un bon marqueur endophénotypique (Cornblatt et Keilp, 1994). En effet, les patients souffrant de schizophrénie présentent des déficits au CPT quel que soit le stade d'évolution de la maladie, et ceux-ci sont en particulier associés aux symptômes négatifs et de désorganisation. En outre, ces altérations sont plus marquées pour les versions difficiles du CPT et ne sont pas influencées par les neuroleptiques.

De mauvaises performances aux versions difficiles du CPT ont été également observées chez des apparentés non malades de sujets souffrant de schizophrénie et chez des individus présentant des traits schizotypiques. Le déficit attentionnel est un bon facteur prédictif du retentissement fonctionnel au cours de l'évolution de la maladie chez les sujets souffrant de schizophrénie et de la survenue d'un dysfonctionnement social à l'âge adulte chez les enfants de parents souffrant de schizophrénie, même en l'absence de pathologie avérée.

Au niveau fonctionnel cérébral, de mauvaises performances au CPT sont associées à une hypo-activation au niveau du cortex frontal dorsolatéral, temporal et pariétal inférieur, notamment au niveau de l'hémisphère droit. Cette hypoactivité est plus accentuée au niveau du thalamus. Au niveau structural cérébral, ces mauvaises performances sont associées à des anomalies de la substance grise au niveau des régions thalamiques, pariétales inférieures et frontales.

#### *2.2.5.4 Attention sélective (selon Dalery et al., 2012)*

L'attention sélective permet de centrer volontairement les mécanismes de perception sur un stimulus particulier et de traiter activement cette information en négligeant les stimuli non pertinents. Il s'agit en quelque sorte d'un zoom attentionnel permettant de focaliser son attention sur une cible particulière. Les déficits de l'attention sélective peuvent être donc définis comme une incapacité à traiter de façon ordonnée différentes informations pertinentes à une tâche ou une activité, ainsi qu'à sélectionner les informations pertinentes parmi un ensemble de stimuli.

L'attention sélective est habituellement évaluée avec des tests qui présentent le stimulus cible en présence de distracteurs. Cette fonction est par exemple étudiée au moyen de l'écoute dichotique (par exemple écouter la voix féminine et ignorer toutes les voix masculines) ou du test de Stroop (nommer la couleur d'impression et ignorer le mot) ou mieux encore à l'aide du

Span Of Apprehension Test (SOA, repérer la lettre F ou T en ignorant les autres lettres). Il s'agit d'une tâche d'empan visuel avec rappel à choix forcé (lettre F ou T) parmi un ensemble d'items alphabétiques (4,8, 12 ou 16 lettres) présentés de manière tachistoscopiques (matrices de 4 x 4). Plusieurs études ont montré que les sujets souffrant de schizophrénie détectaient significativement moins de cibles que les témoins dans les conditions difficiles (8, 10 ou 12 lettres par matrice). En revanche, les performances de ces deux groupes étaient identiques dans les conditions faciles et ce quel que soit l'angle de présentation. Ces résultats suggèrent que les mauvaises performances des sujets souffrant de schizophrénie au SOA sont liées à l'attention sélective et pas simplement à la lenteur du traitement de l'information. Cependant, et à l'image du CPT, plusieurs études ont démontré que de mauvaises performances au SOA ne seraient présentes que chez 40 à 50% des patients souffrant de schizophrénie. Ainsi, des indices pouvant différencier les patients présentant un déficit au SOA des autres ont été recherchés de la même manière que pour le CPT (facteurs familiaux, symptomatiques et démographiques).

L'implication de facteurs génétiques a pu être évoquée pour le déficit du traitement de l'information (évalué à l'aide du SOA) chez les sujets souffrant de schizophrénie, puisque ce déficit était stable et était également retrouvé chez leurs apparentés biologiques non malades (Saoud et al., 2000) ainsi que chez des sujets présentant des traits schizotypiques. Cependant, malgré une grande héritabilité (estimée à 0.65 de concordance entre des jumeaux monozygotes non malades), l'imputabilité génétique des performances au SOA reste à confirmer. En effet, une étude récente n'a montré aucune différence dans la réalisation du SOA entre des parents de sujets souffrant de schizophrénie, des parents d'enfants présentant un trouble attentionnel avec hyperactivité et des parents témoins. Quant aux facteurs cliniques, seuls les symptômes négatifs semblent corrélés aux mauvaises performances du SOA.

#### *2.2.5.5 Attention divisée ou partagée (selon Dalery et al., 2012)*

Dans la vie quotidienne, nous sommes presque constamment amenés à faire plusieurs choses à la fois, ce qui nécessite le partage des ressources attentionnelles. Les tâches qui ne sont pas encore automatisées (en début d'apprentissage notamment, comme la conduite automobile par exemple), consomment énormément de ressources ; dès lors les ressources disponibles, pour effectuer une autre tâche, seront sensiblement amoindries. Les performances de sujets souffrant de schizophrénie sont altérées lors de tâches d'attention partagée. Cependant, ces

altérations ne semblent pas liées à un défaut d'allocations des ressources attentionnelles puisque les patients semblent utiliser des stratégies normales de traitement.

#### 2.2.5.6 *Corrélat cliniques des déficits attentionnels*

Les déficits attentionnels seraient essentiellement associés aux symptômes de désorganisation, tels que les troubles du cours de la pensée et aux symptômes négatifs. La dimension positive ne serait pas corrélée aux déficits attentionnels évalués à l'aide du CPT (Nieuwenstein et al., 2001)

### **3 Le système endocannabinoïde**

#### **3.1 Généralités**

Au milieu du XIXe siècle, les chimistes recherchant le principe actif de la plante *Cannabis sativa* explorèrent, par analogie avec d'autres phytocomposés psychoactifs identifiés (morphine et cocaïne), la piste d'un alcaloïde. Celle-ci égara les recherches pendant plus de 100 ans, puisqu'il faut attendre 1964 pour obtenir la purification et l'identification du principe actif du cannabis : le  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC ou THC), qui s'avéra finalement être un terpénoïde. Le THC était supposé appartenir au groupe des lipides bioactifs, et donc avoir des mécanismes d'action comparables à ceux des anesthésiques et solvants, c'est-à-dire indépendants de la liaison à un récepteur. Or, la stéréospécificité de l'action du THC fut mise en évidence, favorisant l'hypothèse de l'existence d'un récepteur pouvant lier ces molécules psychoactives. En 1990, le premier récepteur des cannabinoïdes fut cloné dans le système nerveux central, ouvrant la voie à la recherche d'un système endocannabinoïde. En effet, s'il existait un récepteur d'un composé exogène d'origine végétale, une ou des molécules endogènes agonistes de ce récepteur existaient probablement. Après de nombreuses recherches, la nature chimique des endocannabinoïdes fut identifiée : il s'agissait d'un acide gras agoniste du récepteur aux cannabinoïdes. Ce système semble être très ancien d'un point de vue phylogénétique, puisqu'il est présent des invertébrés jusqu'aux vertébrés, à l'exception notable des insectes (Venance et al., 2004)

#### **3.2 Les récepteurs cannabinoïdes**

Le système endocannabinoïde est constitué de deux principaux récepteurs : CB1 et CB2, clonés respectivement en 1990 et 1993. Les récepteurs cannabinoïdes appartiennent à la famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés à des protéines G

(Venance et al., 2004). Les récepteurs à sept domaines transmembranaires ont une structure commune de sept hélices qui traversent la membrane phospholipidique, chacune des sept hélices traversant une fois la membrane. Ces récepteurs sont couplés à des protéines G. Une protéine G est une protéine sous membranaire qui change de conformation après la fixation du neurotransmetteur sur le récepteur. Après changement de conformation, la protéine G stimule une enzyme qui conduit à l'activation d'une protéine kinase (protéine qui phosphoryle une autre protéine pour l'activer ou la désactiver) ou d'une phosphatase (protéine qui déphosphoryle une autre protéine pour l'activer ou la désactiver). La protéine phosphorylée ou déphosphorylée peut être une enzyme, un canal ionique... (Stahl, 2013)

Il existe d'autres types de récepteurs qui ont un rôle important dans le système nerveux central :

- Les récepteurs membranaires métabotropes, qui changent de conformation après fixation du ligand pour la transduction du signal. Le récepteur glutamatergique métabotrope fait partie de cette famille de récepteur.
- Les récepteurs ionotropes, protéines membranaires qui après avoir fixé un messenger chimique, ouvrent un canal ionique. Ils sont généralement caractéristiques d'un ion (Sodium, potassium, calcium, chlore). Le récepteur au glutamate N-méthyl-D-aspartate (NMDA) fait partie de ces récepteurs.

### 3.2.1 Récepteur CB1

Le récepteur CB1 (Figure 11) est le récepteur couplé à une protéine G le plus abondant du système nerveux central (Herkenham et al., 1988). Il est localisé au niveau de la membrane pré-synaptique des neurones, principalement au niveau des ganglions de la base, de l'hippocampe, du cortex cérébral, du cervelet, du striatum. Le système endocannabinoïde a ainsi un rôle dans les processus de mémoire, l'humeur, le système de récompense (Bossong et al., 2014). Les récepteurs CB1 jouent également un rôle au niveau des systèmes reproductif, cardiovasculaire, gastro-intestinal (Desfossé, 2011). Le récepteur CB1 est codé par le gène CNR1, présent sur le chromosome 6 (6q 14-15) (Zhang et al., 2004).

### 3.2.2 Récepteur CB2

Le récepteur CB2 présente 44% d'homologie avec le CB1 (Venance et al., 2004). Ce récepteur a été pour la première fois identifié au niveau des macrophages de la moelle osseuse. Il est principalement localisé en périphérie, au niveau du système immunitaire, notablement exprimé à la membrane des lymphocytes B. Il module la migration des cellules

immunitaires et le relargage des cytokines aussi bien en périphérie que dans le système nerveux central. Des études plus récentes ont retrouvé des récepteurs CB2 au sein du système nerveux central sur les cellules gliales, le tronc cérébral et les neurones cérébelleux. Le rôle exact de ces récepteurs CB2 centraux n'est pas établi (Desfossé et al., 2011). Le récepteur CB2 est codé par le gène CNR2, présent sur le chromosome 1(1p 36.11) (Tong et al., 2013). Plusieurs études ont montré que les altérations retrouvées en périphérie au niveau des récepteurs CB2 étaient le miroir des altérations des récepteurs cannabinoïdes centraux (De Marchi et al, 2003 ; Gladkevich et al, 2004). Centonze et al. (2008) et Hillard et al. (2012) ont suggéré que les concentrations des endocannabinoïdes circulant dans le système nerveux central et dans le compartiment périphérique étaient en équilibre, renforçant l'hypothèse d'un système endocannabinoïde périphérique miroir du système endocannabinoïde central. Selon ces auteurs, les altérations retrouvées au niveau du système endocannabinoïde central sont similaires à celles retrouvées au niveau du système endocannabinoïde périphérique, validant l'étude du système endocannabinoïde périphérique dans la schizophrénie.

### **3.3 Les ligands**

#### 3.3.1 Spectre d'efficacité des ligands

Les interactions entre les ligands et les récepteurs auxquels ils se lient vont être ici détaillées, à travers notamment le concept d'agoniste, d'agoniste partiel, d'antagoniste ou d'agoniste inverse.

#### 3.3.2 Activité de base du récepteur

Un agoniste induit un changement conformationnel du récepteur conduisant à son activation complète et à une transduction maximale du signal. Il est important de savoir qu'il existe une activité basale du récepteur. L'absence de l'agoniste sur le récepteur ne signifie pas nécessairement une absence de transduction du signal. En l'absence d'agoniste, un changement conformationnel peut se produire, mais avec une fréquence nettement réduite. Ainsi, dans les aires cérébrales riches d'une très forte densité de récepteurs, nous pouvons enregistrer la transduction d'un signal, même en l'absence d'un agoniste.

##### *3.3.2.1 Ligand agoniste*

Un agoniste permet un changement de conformation du récepteur qui conduit à son activation complète et à une transduction maximale du signal. Ainsi, les processus intracellulaires de

phosphorylation/déphosphorylation des protéines et d'activation/désactivation des gènes sont maximisés.

### *3.3.2.2 Ligand agoniste partiel*

Il est possible de produire un signal qui soit plus important que l'activité de base tout en étant moins fort qu'en cas de liaison à un agoniste.

### *3.3.2.3 Ligand antagoniste*

Un antagoniste est un ligand permettant à un récepteur activé par un agoniste ou un agoniste partiel de retrouver sa conformation d'origine. Ainsi, un antagoniste qui se lie à un récepteur qui n'est activé par aucun ligand ne va pas modifier la transduction du signal. Les antagonistes peuvent être par exemple utiles pour bloquer l'action d'un neurotransmetteur agoniste en cas d'hyper activation délétère d'un circuit cérébral.

### *3.3.2.4 Ligand agoniste inverse*

Les agonistes inverses conduisent à un changement conformationnel du récepteur qui le stabilise dans une forme inactive. Un tel ligand induit une réduction globale du signal de transduction (Stahl, 2013).

## **3.4 Les endocannabinoïdes**

Un endocannabinoïde est une molécule endogène capable de se lier à un récepteur cannabinoïde et d'activer les voies de transduction du signal auxquelles est couplé le récepteur. Cinq endocannabinoïdes ont été identifiés :

- l'anandamide et le 2-arachidonyl glycerol qui sont les endocannabinoïdes majoritaires du système nerveux central.
- la virodhamine qui active préférentiellement le récepteur CB2.
- le N-arachidonyl dopamine est un ligand sélectif CB1 aux propriétés antiprolifératives.
- L'oléamide est un ligand CB1 aux propriétés hypnotiques et anticonvulsivantes (Vandevorde et al., 2004)

Les études montrent que ces molécules possèdent toutes les caractéristiques des neurotransmetteurs classiques, à l'exception de leur mode de stockage et de libération : en effet, les neurotransmetteurs classiques sont synthétisés dans le cytoplasme des neurones puis stockés dans des vésicules synaptiques à partir desquelles ils sont libérés par exocytose dans la fente synaptique. Les endocannabinoïdes sont synthétisés selon un processus dit « à la demande », dans les neurones et les astrocytes après stimulation des différents récepteurs

conduisant à l'hydrolyse de précurseurs lipidiques membranaires. De par leur nature lipidique, ils ne sont pas stockés dans des vésicules synaptiques et diffusent librement après leur production (Venance et al., 2004).

#### 3.4.1 Anandamide

L'anandamide a été le premier endocannabinoïde découvert. Il est considéré agoniste partiel des récepteurs CB1 et CB2. L'anandamide n'est pas spécifique des récepteurs endocannabinoïdes, il peut en effet activer d'autres récepteurs tel le récepteur TRPV1, sous-type des récepteurs vanilloïdes (Desfossé, 2011). Le récepteur TRPV1 est un canal ionique largement exprimé au niveau des neurones sensitifs où son activation régule la transmission synaptique associée à la douleur (Caterina et al., 2001). Le récepteur TRPV1 peut se lier à des ligands lipophiles, tel que l'anandamide (Di MARzo et al., 2003). Si l'anandamide est un agoniste partiel de CB1 et CB2, il est agoniste complet des récepteurs TRPV1 (Smart et al., 2000).

La biosynthèse de l'anandamide n'est à ce jour pas totalement connue. D'anciennes études avaient suggéré que les enzymes *N*-acyl-transférase et *N*-arachidonyl phosphatidiléthanolamine-phospholipase D hydrolase (NAPE-PLD) jouaient un rôle majeur dans la biosynthèse de l'anandamide. Cependant, des études plus récentes utilisant des souris KO NAPE-PLD ont révélé que l'anandamide pouvait être synthétisée indépendamment de la NAPE-PLD (Okamoto et al., 2007).

Sa dégradation est assurée par la Fatty Acide Amide Hydrolase (FAAH), enzyme catalytique purifiée et clonée en 1996 (Kano et al., 2014).

#### 3.4.2 2 Arachidonyl glycerol (2-AG)

Le 2-AG est le second endocannabinoïde découvert. Il est agoniste complet des récepteurs CB1 et CB2 et sa concentration dans le cerveau est plus élevée que celle de l'anandamide. Contrairement à l'anandamide, le 2-AG est spécifique des récepteurs endocannabinoïdes CB1 et CB2 (Desfossé et al., 2012). Ainsi, le système endocannabinoïde central est en majorité activé par le 2-AG à l'état physiologique (Ahn et al., 2008).

Le 2-AG est synthétisé principalement depuis les phospholipides membranaires des neurones via l'action combinée de deux enzymes : la phospholipase C (PLC) et la diacylglycérol-lipase (DGL) (Kano et al., 2014).

Sa dégradation est majoritairement assurée par la Monoacylglycérol (MGL), enzyme hydrolysant le 2-AG après son action sur le récepteur CB1 (Tanimura et al., 2012).

### **3.5 Les cannabinoïdes exogènes**

#### 3.5.1 Les cannabinoïdes exogènes naturels

Ils sont représentés par l'ensemble des cannabinoïdes identifiés dans la plante *Cannabis sativa*, dont le chef de file est le  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC). Le THC a été découvert en 1964. C'est le principal composant de la Marijuana, dérivé de la plante *Cannabis sativa*. Il agit au niveau des récepteurs CB1 et CB2 comme agoniste partiel. Le cannabidiol (CBD) est le deuxième cannabinoïde étudié après le THC. Il est présent dans la plante *Cannabis sativa* et a la propriété de moduler les effets du THC (Pélissier-Alicot, 2014).

#### 3.5.2 Les cannabinoïdes de synthèse

Les cannabinoïdes de synthèse (CS), ou agonistes synthétiques des récepteurs aux endocannabinoïdes, ont été initialement synthétisés pour la recherche fondamentale sur le système endocannabinoïde. Il existe actuellement plus de 100 CS, qui ont les caractéristiques communes d'être des agonistes des récepteurs CB1 et CB2, généralement plus puissants que le THC. Ils ont été détournés à des fins récréatives, les consommateurs pouvant se les procurer par internet, via le *dark web* par exemple. Ils sont présents dans des composés tels que le *Krypton*, le *Spice*, le *K2*... (Pélissot-Alicot, 2014)

### **3.6 Les antagonistes des récepteurs aux endocannabinoïdes**

Le Rimonabant est l'un des premiers antagonistes des récepteurs endocannabinoïdes, en particulier des récepteurs CB1. Des études ont été entreprises en 2001 pour évaluer l'efficacité de cette molécule dans le traitement de l'obésité. Il a été par la suite commercialisé pour son aptitude à diminuer la graisse abdominale et l'insulinorésistance chez les diabétiques de type 2. En 2008, le Rimonabant est retiré du marché pour ses effets neuropsychiatriques graves, notamment des épisodes dépressifs d'intensité sévère avec risque suicidaire (Fève et al., 2008).

Le Rimonabant a aussi été testé en tant que nouveau traitement anti productif dans la schizophrénie. Il n'a jamais été mis sur le marché pour cette indication devant son efficacité moindre par rapport aux neuroleptiques et antipsychotiques atypiques (Thomas, 2013).

Le Taranabant est un antagoniste des endocannabinoïdes testé en 2008. Devant les mêmes effets neuropsychiatriques que le Rimonabant, la molécule n'a jamais été mise sur le marché (Proietto et al., 2010).

## 3.7 Fonctionnement du système endocannabinoïde

### 3.7.1 Signalisation rétrograde

Les endocannabinoïdes ont une action majeure dans la régulation de la communication neuronale. Ils sont synthétisés « à la demande » dans le neurone post-synaptique à partir des lipides membranaires pour être libérés dans la fente synaptique et se fixer sur le récepteur CB1 pré-synaptique. C'est ce que l'on appelle la signalisation rétrograde.

Après leur fixation au récepteur CB1, ils inhibent la neurotransmission (Ahn et al., 2008), aussi bien au niveau des synapses excitatrices glutamatergiques que des synapses inhibitrices GABAergiques (Ohno-Shosaku et al., 2014). Les endocannabinoïdes sont ensuite rapidement hydrolysés au niveau des neurones pré et post-synaptiques (Chen et al., 2003), ce qui met fin à leur action.

La signalisation rétrograde du système endocannabinoïde a été démontrée pour la première fois en 2001 suite à la découverte d'une forme de plasticité neuronale à court terme (la plasticité neuronale peut être définie par les changements dans la structure ou le fonctionnement du neurone, observés directement par les modifications de l'activation du neurone ou indirectement par les modifications de l'activation d'un groupe de neurones) médiée par le système endocannabinoïde et nommée : Endocannabinoid-mediated Short-Term Depression (eCB-STD) (Ohno-Shosaku et al., 2014). Un an plus tard, il a été démontré que le système endocannabinoïde médiait aussi une forme de plasticité à long terme sur les synapses nommée Endocannabinoid-mediated Long-Term Depression (eCB-LTD) (Gederman et al., 2002 ; Marsicano et al., 2002).

#### 3.7.1.1 Endocannabinoid-mediated Short-Term Depression (eCB-STD)

Nous allons ici nous intéresser à l'activation du système endocannabinoïde par le 2-AG, ce dernier étant l'endocannabinoïde majoritaire du Système Nerveux Central (Ahn et al., 2008).

Pour permettre la synthèse du 2-AG et la signalisation rétrograde, le neurone post-synaptique peut utiliser trois mécanismes différents :

- eCB-STD dépendante du calcium (Figure 14) :

Ce premier mécanisme de plasticité neuronale à court terme, découvert en 2001, peut induire une suppression de l'activité inhibitrice (nommée Depolarization-induced Suppression of Inhibition, DSI) ou une suppression de l'activité excitatrice (Depolarization-induced Suppression of Excitation, DSE) (Kano et al., 2014). La dépolarisation du neurone post-

synaptique induit une élévation du calcium intracellulaire via des canaux calciques voltage-dépendant. L'élévation du calcium intracellulaire active la voie enzymatique de la diacylglycérol-lipase qui conduit à la production du 2-AG. Ce dernier est libéré au niveau de la fente synaptique pour se lier au récepteur CB1 pré-synaptique (Wilson et al., 2001). Nous pouvons ajouter qu'il existe une autre voie majeure d'élévation du calcium intracellulaire permettant l'eCB-STD, établie en 2007 par Ohno-Shosaku et al. En effet, la stimulation des récepteurs NMDA post-synaptiques peut induire la plasticité neuronale à court terme par élévation du calcium intracellulaire indépendamment des canaux calciques voltage-dépendant post-synaptiques. (Ohno-Shosaku et al., 2007).

- eCB-STD dépendante de récepteurs couplés à une protéine Gq/11 :

En 2001, Maejima et al. ont découvert que l'activation des récepteurs post-synaptiques métabotropes glutamatergiques du groupe I, couplés à une protéine Gq/11, induisait la plasticité neuronale à court terme indépendamment du calcium. Après une forte activation par le glutamate, le récepteur métabotrope glutamatergique peut activer la voie enzymatique de la phospholipase C $\beta$  qui génère le 2-AG à partir des phospholipides membranaires du neurone post-synaptique (Maejima et al., 2001).

Depuis cette découverte, d'autres récepteurs couplés à une protéine Gq/11 ont démontré leur capacité à induire la plasticité neuronale à court terme indépendamment du calcium : les récepteurs muscariniques à l'acétylcholine (Kim et al., 2002), les récepteurs sérotoninergiques 5-HT $_2$  (Best et al., 2008), les récepteurs à l'orexine B (Haj-Dahmane et Shen, 2005) et à l'ocytocine (Hirasawa et al., 2004).

- eCB-STD dépendante du calcium et assistée par les récepteurs couplés à une protéine Gq/11 :

En 2005, Maejima et al. ont démontré que la faible activation des récepteurs métabotropes glutamatergiques combinée à une élévation modérée du calcium intracellulaire conduisait à la production et à la libération de 2-AG dans la fente synaptique (Maejima et al., 2005), via l'activation probable de la phospholipase C $\beta$ .

Cette action combinée entre dépolarisation faible du neurone post-synaptique et activation légère du récepteur couplé à une protéine Gq/11 est aussi démontrée avec les récepteurs muscariniques à l'acétylcholine (Hashimoto et al., 2007).

La durée de l'eCB-STD est dépendante de la vitesse de dégradation du 2-AG. Après son action sur le récepteur CB1, le 2-AG est majoritairement hydrolysé par la Monoacylglycérol

(MGL) au niveau du neurone pré-synaptique et des astrocytes, et au niveau post synaptique par les enzymes ABHD6 et COX-2 (Figure 13) (Tanimura et al., 2012).

### 3.7.1.2 *Endocannabinoid-mediated Long-Term Depression (eCB-LTD)*

Les plasticités neuronales à court et long termes partagent les mêmes mécanismes moléculaires entraînant synthèse et relargage du 2-AG : l'augmentation du calcium intracellulaire, l'activation d'une protéine Gq/11 ou l'action combinée des deux. Si la plasticité neuronale à court terme ne nécessite qu'une brève stimulation afférente, la plasticité neuronale à long terme requière une stimulation afférente plus longue, d'au moins cinq minutes et permettant un relargage plus important de 2-AG conduisant à une activation persistante des récepteurs CB1 (Younts et al., 2013).

### 3.7.2 Rôle de l'anandamide dans le fonctionnement du système endocannabinoïde central

Des études récentes ont montré que l'anandamide pouvait avoir un rôle dans la plasticité neuronale à long terme (Chavez et al., 2010). Dans cette étude, les auteurs ont décrit une plasticité sur le neurone post synaptique, indépendante des récepteurs CB1 pré synaptiques mais secondaire à l'activation du récepteur TRPV1 post synaptique par l'anandamide. Le glutamate libéré par le neurone pré synaptique se lie au récepteur métabotrope mGluR5, ce qui induit la synthèse d'anandamide. L'anandamide alors synthétisée se fixe sur le récepteur TRPV1 post synaptique, conduisant alors à une augmentation importante du calcium intracellulaire. Cette augmentation du calcium intracellulaire stimule une calcineurine (protéine phosphatase qui stimule l'activité de différents facteurs de transcriptions) qui conduit à l'endocytose des récepteurs AMPA (récepteurs ionotropes activés par le glutamate et permettant la dépolarisation du neurone cible) et à la plasticité à long terme.

Bien que l'anandamide ne soit qu'un agoniste partiel du récepteur CB1, plusieurs études ont ensuite démontré son rôle dans les plasticités neuronales à long et court termes via l'activation du récepteur CB1 (Grueter et al., 2010 ; Puente et al., 2011).

Selon Lerner et al. (2012), une stimulation afférente à basse fréquence induirait une plasticité médiée par le 2-AG et une stimulation à haute fréquence favoriserait une plasticité médiée par l'anandamide.

### 3.7.3 Activation du récepteur CB1

Le récepteur CB1, comme le récepteur CB2, est un récepteur couplé à une protéine Gi/o (Figure 7). Sa localisation à l'extrémité terminale du neurone pré synaptique est en rapport

avec son important rôle dans la régulation des fonctions synaptiques (Katona et al, 2006). En effet, l'activation du récepteur cannabinoïde inhibe la libération des neurotransmetteurs au niveau de la synapse selon deux mécanismes :

- Pour la plasticité à court terme, les récepteurs CB1 sont activés durant quelques secondes. Cette courte stimulation active la sous unité beta-gamma de la protéine Gi/o qui conduit à la fermeture des canaux calciques voltage dépendants et ainsi à l'inhibition de l'influx nerveux pré synaptique (Brown et al., 2003)
- Pour la plasticité à long terme médiée par le récepteur CB1, les mécanismes diffèrent en fonction de l'activité excitatrice ou inhibitrice de la synapse :
  - Pour la synapse excitatrice, la libération de glutamate vient activer le récepteur métabotrope glutamatergique permettant la synthèse et la libération de 2-AG. Après activation du récepteur CB1, la sous unité alpha réduit l'activité de l'adényl-cyclase et de la protéine kinase A ce qui inhibe la transmission des neurotransmetteurs.
  - Pour la synapse inhibitrice, c'est l'action combinée de la diminution de l'activité de la protéine kinase A et l'activation d'une calcineurine qui vient inhiber la libération du GABA (Hefeits et Castillo, 2009)

### **3.8 Effets aigus du cannabis sur les processus cognitifs**

Les effets aigus du cannabis sont les effets qui se produisent jusqu'à six heures après l'ingestion de la substance. Les effets psychoactifs du cannabis sont immédiats après la prise avec un pic à trente minutes.

#### **3.8.1 Effets aigus du cannabis sur les processus d'encodage et de rappel**

Dès les années 1970, les études de neuropsychologie se sont intéressées aux effets aigus du cannabis sur la mémoire. Plusieurs études ont montré que l'ingestion de doses variables de cannabis n'avait pas d'impact sur les processus de rappel des informations apprises avant l'ingestion de la substance. En revanche, d'autres études ont montré une chute des performances en rappel libre des informations apprises sous l'influence du cannabis. Ces résultats suggèrent que les cannabinoïdes pourraient altérer les processus d'encodage sans altérer les processus de rappel.

Les effets du THC sur l'activité cérébrale lors d'une tâche d'apprentissage couplée à un enregistrement en IRM fonctionnelle (IRMf) ont été étudiés (Bhattacharyya et al, 2010). Quinze sujets sains, fumeurs occasionnels de cannabis, étaient invités à ingérer soit dix

milligrammes de THC soit un placebo. L'étude était réalisée en double aveugle. Sous enregistrement IRMf, les sujets devaient apprendre plusieurs séries de quatre mots (encodage) puis les restituer (phase de rappel) après un temps défini standardisé. Chaque série était répétée trois fois au cours du test, pour évaluer l'effet de l'apprentissage.

Les performances au rappel n'étaient pas altérées après ingestion de THC. En revanche, les auteurs ont montré une décroissance de l'activité du gyrus parahippocampique à la phase d'encodage après répétition de plusieurs séries de quatre mots sous l'effet du placebo seulement, en rapport avec l'apprentissage. Le THC a aussi éliminé la réduction de l'activation des cortex cingulaire antérieur et préfrontaux médiaux durant les conditions de rappel ; et atténué l'activation cérébrale au niveau du striatum bilatéral et du gyrus cingulaire rostral antérieur gauche.

Ces résultats suggèrent qu'un effort plus important est nécessaire après ingestion de THC pour le maintien d'une mémoire à court terme efficace.

Ces conclusions ont été renforcées en 2014 par une étude de Bossong et al. sur l'effet du THC sur les processus d'encodage et de rappel sous enregistrement IRMf. Quatorze sujets ont été inclus, volontaires sains fumeurs occasionnels de cannabis. Six milligramme de THC ou de placebo leur étaient injectés, de nouveau à l'aide d'une procédure en double aveugle. Sous enregistrements IRMf, les participants devaient réaliser une tâche de mémoire associative visuelle (Pictorial Memory Task ou PMT). A l'inverse de l'étude précédente, où les séries étaient répétées pour évaluer l'apprentissage, chaque série d'images était indépendante les unes des autres dans cette étude. Les taux de concentration de THC étaient évalués durant l'étude par plusieurs prélèvements sanguins.

L'administration de THC n'a pas affecté les taux de performances au rappel. En revanche des modifications au niveau de l'activation cérébrale ont été constatées sous l'effet du THC. Sous substance, l'activation de l'insula droite, du gyrus frontal inférieur droit et du gyrus occipital moyen gauche était réduite durant les processus d'encodage. Durant les phases de rappels, l'activation des zones relatives au rappel était significativement plus importante, en particulier au niveau du cuneus et du precuneus.

La réduction de l'activité cérébrale sous THC durant la phase d'encodage suggère que la substance altère les processus d'encodage, ce qui pourrait être compensé par une augmentation de l'activité cunéale et précunéale à la phase de rappel (Bossong et al., 2014).

### 3.8.2 Effets aigus du cannabis sur la mémoire de travail

De nombreuses études se sont également intéressées aux effets aigus du cannabis sur la mémoire de travail. Ainsi Böcker et al. (2010) ont mesuré chez des volontaires sains, fumeurs occasionnels de cannabis, l'effet du THC sur la mémoire de travail, 60 minutes après l'ingestion de la substance. Quatre doses croissantes de THC étaient utilisées dans cette étude. Les performances en mémoire de travail étaient évaluées à l'aide d'une épreuve de Sternberg (les participants devaient mémoriser une liste de longueur croissante de chiffres, de 2 à 5 chiffres). Les performances en mémoire de travail étaient significativement altérées dans le groupe de participants, en fonction de la dose de THC ingérée et de la difficulté de la tâche.

Des études antérieures avaient déjà montré une décroissance des performances en mémoire de travail chez les participants après ingestion de cannabis en utilisant d'autres tests. Illan et al. (2004 et 2005) avaient déjà retrouvé une baisse de performance et une augmentation du temps de réaction avec des doses croissantes de THC chez des participants passant la N-back-task (tâche de reconnaissance où les personnes sont tenues d'indiquer si un élément dans une liste présentée correspond à l'élément qui a été présenté  $n$  positions avant) en mémoire de travail visuo-spatiale.

Le rôle du système endocannabinoïde dans la mémoire de travail est exploré dans une étude réalisée à l'aide d'imagerie par IRMf (Bossong et al., 2014). Dix-sept sujets volontaires sains, fumeurs occasionnels de cannabis, ont réalisé une épreuve de Sternberg avec cinq niveaux de difficultés pour évaluer la mémoire de travail. Chaque niveau d'épreuve était couplé avec un enregistrement IRMf. Les sujets recevaient soit un placebo soit 6 mg de THC sous forme inhalée selon une procédure en double aveugle. L'étude pharmacologique était schématisée en cross-over. Deux sessions ont été nécessaires, séparées de 15 jours pour respecter la période de wash-out du THC.

Des régions cérébrales d'intérêt ont été déterminées à l'aide d'une étude indépendante incluant 46 sujets sains ayant réalisé une épreuve de Sternberg à cinq niveaux de difficulté. Il avait été constaté dans cette étude une augmentation du signal dans douze régions, au cinquième niveau de difficulté de l'épreuve de Sternberg comparé au premier (Van Raalten et al., 2009).

Les temps de réaction étaient significativement plus longs après inhalation de THC que de placebo. Les performances en mémoire de travail chutaient sous THC, significativement dans les niveaux d'épreuves intermédiaires.

Sur les enregistrements IRMf, l'augmentation progressive, sous placebo, du signal dans les zones d'intérêts lors de la réalisation des épreuves de Sternberg de difficulté croissante n'a pas été retrouvée sous l'effet du THC. Sous cette substance, une augmentation significative du signal est constatée pour les épreuves de difficultés intermédiaires. L'analyse individuelle des zones d'intérêt a montré des différences significatives au niveau du cortex préfrontal dorso-latéral gauche, du gyrus temporal inférieur gauche, du gyrus pariétal inférieur gauche et du cervelet.

### 3.8.3 Effets aigus du cannabis sur les fonctions exécutives

La modulation du système endocannabinoïde par l'administration de THC dégrade les performances dans les fonctions exécutives. Ces tâches ont été récemment associées avec une réduction de l'activité cérébrale du default mode network (DMN), particulièrement au niveau du cortex cingulaire postérieur, du cortex préfrontal médial et des lobes pariétaux inférieurs (incluant le gyrus angulaire) (Raichle et al., 2001 ; Buckner et al., 2008 ; Whitfield-Gabrieli et al., 2012)

Bossong et al (2013) ont étudié chez 20 sujets volontaires sains, fumeurs occasionnels de cannabis, l'effet du THC sur leurs performances dans les fonctions exécutives et l'activation du default mode network (réseau constitué des régions cérébrales actives lorsqu'un individu n'est pas focalisé sur le monde extérieur, et lorsque le cerveau est au repos, mais actif). La première phase de l'étude consistait en l'ingestion d'un placebo avant l'évaluation des fonctions exécutives en réalisant, à trois temps différents, une tâche de performance continue (CPT, test neuropsychologique qui mesure chez un individu l'attention soutenue et l'attention sélective) avec un enregistrement de l'activation des aires cérébrales à l'aide d'une IRM fonctionnelle (IRMf). Une deuxième période, après quinze jours de wash-out, consistait en la réalisation, à trois temps différents, de la CPT et de l'enregistrement IRMf après ingestion de 6mg THC. A chaque temps, un dosage de la concentration du THC plasmatique était mesuré après prélèvement sanguin.

Les auteurs ont montré que les performances des fonctions exécutives chutaient de manière significative après ingestion de THC, avec une diminution du pourcentage de bonnes réponses et une augmentation du taux de mauvaises réponses. Les temps de réaction étaient allongés dans le groupe placebo, mais de manière non significative.

Les enregistrements IRMf réalisés alors que les participants accomplissaient les tâches de la CPT montraient à la phase placebo une diminution de l'activation cérébrale dans quatre

régions compatibles avec le default mode network : le cortex cingulaire postérieur, la partie inférieure du gyrus temporal gauche, le cervelet droit et le gyrus angulaire gauche. Quinze régions étaient hyperactivées lors de la réalisation des tâches.

Les enregistrements réalisés alors que les participants effectuaient la tâche sous l'influence aiguë du THC montraient une augmentation significative de l'activation cérébrale du default mode network par rapport à la phase placebo. L'activité cérébrale dans les quinze zones en hyperactivité à la phase placebo lors de la réalisation des tâches n'était pas affectée par l'ingestion de cannabis en aigu.

Les mesures de concentration plasmatique du THC ont montré une corrélation négative entre l'augmentation des concentrations plasmatiques et la diminution des performances à la CPT. Cette même corrélation a été retrouvée entre l'augmentation des taux de THC circulant et la diminution de la désactivation du default mode network.

Ces résultats indiquent que les effets du THC sur le default mode network seraient à l'origine de la dégradation des fonctions exécutives. Les effets du THC sur le default mode network étaient prédominants dans cette étude au niveau du cortex cingulaire postérieur et du gyrus angulaire, considérés plaque tournante du default mode network (Whitfield-Gabrieli et al., 2012). Ces découvertes suggèrent un rôle important du système endocannabinoïde dans la modulation du default mode network et des fonctions exécutives.

#### 3.8.4 Liens entre le système endocannabinoïde et la schizophrénie

Plusieurs arguments incitent à nous questionner sur le rôle du système endocannabinoïde dans la schizophrénie. Tout d'abord l'usage du cannabis est plus fréquent chez les sujets souffrant de schizophrénie que dans la population générale (Kovaszny, 1997). Il a par ailleurs été montré que la consommation de la substance précipiterait la survenue de symptômes psychotiques chez les sujets vulnérables (Andréason et al., 1987 ; Linszen et al., 1994). On note également que le cannabis peut entraîner des altérations cognitives proches de celles rencontrées dans la schizophrénie (Semple et al., 2003). Enfin, un polymorphisme génique du récepteur CB1 est retrouvé dans la schizophrénie (Ujike et al, 2002).

### 3.8.5 Endocannabinoïdes et schizophrénie

#### 3.8.5.1 *Endocannabinoïdes dans le liquide céphalorachidien de sujets souffrant de schizophrénie*

Dès la fin du XXe siècle, de premières études ont observé des taux anormalement élevés d'endocannabinoïdes au niveau du liquide céphalorachidien (LCR) et du plasma de sujets souffrant de schizophrénie (Leweke et al., 1999 ; De Marchi et al, 2003). En effet, Leweke et al. (1999) avaient retrouvé chez 10 sujets souffrant de schizophrénie une augmentation significative ( $p < 0.05$ ) de la concentration de deux endocannabinoïdes (l'anandamide et le palmythil-éthanol-amide) au niveau du LCR en comparaison à 11 sujets témoins.

Une ponction lombaire ainsi qu'un dosage plasmatique du taux d'anandamide ont été réalisés chez 237 sujets (Guiffrida et al. 2004), comprenant :

- 84 volontaires sains sans histoire familiale de schizophrénie ou autre trouble psychiatrique, sans anomalie neurologique à l'examen clinique
- 47 sujets souffrant d'un premier épisode de forme paranoïde de schizophrénie, naïfs de tout traitement antipsychotique
- 71 sujets souffrant d'une forme paranoïde de schizophrénie à la phase aiguë, traités par antipsychotiques (neuroleptiques ou antipsychotique atypiques)
- 13 sujets souffrant de démence
- 22 sujets souffrant d'un trouble bipolaire de l'humeur.

Les résultats ont montré des taux d'anandamide dans le LCR huit fois plus élevés chez les sujets souffrant d'un premier épisode psychotique que chez les sujets volontaires sains ( $p < 0.005$ ). Aucune élévation significative des taux d'anandamide n'a été retrouvée chez les sujets atteints de pathologie démentielle ou de trouble bipolaire de l'humeur. Les sujets traités par antipsychotiques atypiques présentaient des taux d'anandamide comparables aux sujets souffrant d'un premier épisode psychotique non traité, et significativement plus élevés comparés aux sujets témoins. Les taux plasmatiques d'anandamide était comparables dans tous les groupes.

Les auteurs ont par ailleurs examiné la corrélation entre les taux d'anandamide du LCR et l'intensité des symptômes psychotiques des sujets non traités souffrant d'un premier épisode psychotique. L'échelle Positive And Negative Syndrom Scale (PANSS, Kay S., 1987) était utilisée pour évaluer l'intensité des symptômes psychotiques. Une corrélation négative a été retrouvée entre l'intensité des symptômes à la PANSS et les taux d'anandamide du LCR.

Plusieurs éléments peuvent ainsi être discutés. Tout d'abord, devant l'absence d'augmentation des taux plasmatiques de l'endocannabinoïde, ces résultats ont permis aux auteurs de conclure que l'augmentation des taux d'anandamide était vraisemblablement d'origine centrale. Par ailleurs, les patients traités par neuroleptiques, à l'inverse de ceux traités par antipsychotiques atypiques, présentaient des taux d'anandamide au niveau du LCR comparables aux sujets témoins. Ces résultats s'avèrent compatibles avec des études chez le rat, qui montraient que l'activation des récepteurs D2 à la dopamine dans la région limbique et les aires cérébrales motrices initiait la synthèse d'anandamide (Guiffrida et al., 1999 ; Ferrer et al., 2003), suggérant que les neuroleptiques normaliseraient les taux d'anandamide en bloquant les récepteurs D2.

Cette corrélation négative entre les symptômes psychotiques et les taux d'anandamide est interprétée comme un rôle adaptatif que pourrait jouer l'endocannabinoïde à la phase aiguë de la maladie. Les auteurs évoquent un parallèle entre leurs résultats et le relatif échec, en étude pharmacologique de phase III, du Rimonabant (antagoniste des récepteurs CB1) à traiter les symptômes positifs de la schizophrénie.

Enfin, il a été montré que la consommation importante de cannabis était un facteur de risque important de déclenchement d'un premier épisode chez les sujets présentant une vulnérabilité à la schizophrénie (Arseneault et al., 2002). Les auteurs émettent l'hypothèse que l'abus de cannabis désensibiliserait les récepteurs CB1, ce qui pourrait précipiter l'apparition des symptômes de la maladie. Cette conclusion est appuyée par les résultats d'études chez la souris qui montraient, *in vivo*, que la consommation de cannabis désensibilisait leurs récepteurs CB1 (Sim-Selley et Martin, 2002).

#### *3.8.5.2 Endocannabinoïdes dans le liquide céphalorachidien de sujets à ultra haut risque de développer une schizophrénie*

L'élévation de l'anandamide dans le liquide céphalorachidien de patients à ultra haut risque a également été explorée (Koethe et al. 2009). Cent huit participants ont été inclus, parmi lesquelles :

- 81 sujets volontaires sains sans histoire personnelle ni familiale de pathologie psychiatrique ou neurologique
- 27 patients souffrant de symptômes prodromaux de la maladie.

Chaque participant était évalué à l'aide de la PANSS, l'échelle des symptômes prodromiques (SOPS, échelle de 19 items évaluant la sévérité des symptômes prodromiques de la schizophrénie, Miller et al., 1999) et l'échelle de prédiction du risque de transition vers la

schizophrénie, version pour adulte (SPI-A, Schultze-Lutter et al., 2007). Un état prodromal (ou état à ultra haut risque) était défini comme la présence d'au moins un symptôme cognitif de la maladie ou la présence de symptômes positifs atténués ou transitoires (moins d'une semaine et de résolution spontanée) ou une histoire familiale chez un sujet ayant une altération du fonctionnement social. Parmi les patients, 16 avaient déjà expérimenté la consommation de cannabis moins de vingt fois dans la vie entière, 11 en avaient consommé plus de vingt fois dans la vie entière. Un prélèvement sanguin et de LCR étaient effectués pour la réalisation des dosages d'anandamide et d'oleoyléthanol-amine, autre endocannabinoïde de la même famille que l'anandamide.

Les sujets en phase prodromique montraient une augmentation significative des taux d'anandamide dans LCR par rapport aux sujets témoins. Une corrélation inverse, significative, entre les taux d'anandamide du LCR et les symptômes retrouvés à la PANSS des sujets à la phase prodromique a été mise en évidence. Les taux d'oleoyléthanol-amine étaient comparables dans les deux populations. Aucune différence significative n'a été retrouvée dans les taux d'endocannabinoïdes chez les patients ayant eu une expérience ponctuelle du cannabis (moins de vingt fois dans la vie) comparés à ceux ayant eu une consommation plus fréquente (plus de vingt fois vie entière). En revanche les auteurs ont retrouvé une association entre des taux élevés d'anandamide dans le LCR et le risque de développer une schizophrénie, mais les résultats n'étaient pas significatifs.

L'élévation des taux d'anandamide était comparable à celle retrouvée chez les sujets souffrant d'un premier épisode psychotique sans traitement médicamenteux. L'élévation dans le seul compartiment central retrouvée également dans cette étude signifierait là aussi l'origine centrale de l'élévation. Les auteurs interprètent la tendance à la corrélation positive entre des taux d'anandamide plus élevés et le risque de transition vers la schizophrénie comme un argument supplémentaire dans l'hypothèse que l'augmentation des taux d'anandamide aurait un rôle adaptatif et protecteur devant l'hyper-dopaminergie retrouvée dans la schizophrénie.

### *3.8.5.3 Endocannabinoïdes au niveau cérébral chez des sujets ayant souffert de schizophrénie*

Les taux d'endocannabinoïdes dans les tissus cérébraux de sujets ayant souffert de schizophrénie ont été mesurés en post mortem (Muguruza et al., 2013). Des échantillons de cerveaux humains étaient obtenus de l'Institut de Médecine légale Basque (Bilbao, Espagne). Après une recherche rétrospective des antécédents médicaux, 19 cerveaux de sujets ayant eu un diagnostic de schizophrénie selon les critères du DSM IV ont été appariés à 19 cerveaux

témoins. Les critères d'inclusion des sujets témoins étaient l'absence de trouble psychiatrique ou neurologique et de trouble de l'usage des substances. Un dosage de toxiques sanguins était réalisé chez chacun des sujets pour déterminer la présence d'antipsychotiques et d'alcool. La présence de cannabis aux tests toxicologiques était un critère d'exclusion. Les sujets ayant eu un diagnostic de schizophrénie étaient divisés en deux groupes : un groupe traité par antipsychotique (groupe traité : n = 8) et un groupe non traité par antipsychotique (groupe non traité : n = 11). Des échantillons de cervelet (CB), hippocampe (HC) et de cortex préfrontal (CPF) étaient obtenus par dissection puis stockés selon les procédures standards de conservation des tissus. Les taux de six endocannabinoïdes ont été mesurés :

- anandamide (AEA)
- 2-arachydonyl-glycérol (2-AG)
- dihomolinolenoyl-éthanolamine (LEA)
- docasahexanoyl-éthanolamine (DHEA)
- palmitoyl-éthanolamine (PEA)
- oleoyl-éthanolamine (OEA).

Des différences significatives ont été retrouvées dans les taux d'endocannabinoïdes entre les cerveaux de sujets ayant souffert de schizophrénie et les cerveaux de sujets témoins. Les taux de 2-AG étaient significativement plus importants dans le groupe schizophrénie au niveau de l'hippocampe et du cortex préfrontal. Les taux d'anandamide et de DHEA étaient significativement abaissés au niveau du cervelet et de l'hippocampe des sujets ayant souffert de schizophrénie. Les taux de LEA et de PEA étaient significativement moins élevés dans le groupe schizophrénie au niveau du cervelet. Aucune différence significative dans aucune des régions cérébrales étudiées n'a été retrouvée pour l'OEA entre les deux groupes.

Les ratios entre 2-AG et autres endocannabinoïdes étaient significativement modifiés entre les deux groupes pour tous les endocannabinoïdes et dans toutes les régions étudiées (à l'exception du ratio 2-AG / PEA dans l'hippocampe).

Comparés aux témoins, les taux de 2-AG dans le groupe non traité étaient significativement plus élevés dans l'hippocampe et le cortex préfrontal. En revanche, aucune différence significative n'a été retrouvée au niveau des taux de 2-AG entre le groupe témoin et le groupe traité. Les taux d'AEA et de LEA étaient significativement abaissés au niveau du cortex préfrontal du groupe traité comparé aux témoins. Aucune différence significative n'était mise en évidence pour ces molécules et cette région entre les groupes témoins et non traités.

Pour résumer, les auteurs de cette étude ont retrouvé des modifications dans trois régions cérébrales (cortex préfrontal, cervelet et hippocampe) des taux des deux principaux

endocannabinoïdes, le 2-AG et l'anandamide. Si les taux de 2-AG étaient augmentés, les concentrations d'anandamide et d'autres endocannabinoïdes étudiés étaient abaissées. Ces résultats concordent avec d'autres études qui avaient retrouvé une opposition dans les taux de 2-AG et d'anandamide au niveau central, que ce soit dans des processus physiologiques de régulation ou dans des processus pathologiques (Di Marzo et Maccarrone, 2008). Une étude chez la souris a montré, qu'une augmentation pharmacologique des taux d'anandamide pouvait réduire les concentrations et les effets physiologiques du 2-AG (Maccarone et al., 2008). En revanche, ces résultats diffèrent de ceux des études préalablement détaillées (Leweke, 1999 ; Guiffrida, 2004 ; Koethe, 2009) qui retrouvaient des taux d'anandamide augmentés dans le liquide céphalorachidien de patients à ultra haut risque ou souffrant de schizophrénie. Selon ces trois auteurs, l'élévation des taux d'anandamide venait réduire l'excès de transmission dopaminergique chez les sujets souffrant de schizophrénie. Toutefois, une étude a montré (Tzavara et al., 2005) chez l'animal une réduction des taux d'anandamide sur un modèle d'hyperactivité dopaminergique. Leweke et al. (2012) ont mis en évidence que le cannabidiol apaisait les symptômes psychotiques, en partie par sa capacité à augmenter les taux d'anandamide centraux. Ces résultats peuvent être rapprochés de la réduction des taux d'anandamide dans les cerveaux de sujets ayant souffert de schizophrénie rapportés dans cette étude.

Une autre interprétation de ces résultats s'appuie sur l'hypothèse glutamatergique de la schizophrénie selon laquelle un hyper-fonctionnement des circuits glutamatergiques pourrait être central dans le développement de la maladie. Un défaut de fonctionnement des récepteurs NMDA au niveau des inter-neurons inhibiteurs au GABA, localisés dans le cortex préfrontal, pourrait conduire à la désinhibition des neurones au glutamate, augmentant la libération de glutamate au niveau des voies dopaminergiques méso-limbiques et la diminuant au niveau des voies méso-corticales (Moghaddan et Javitt, 2012). Selon Katona et al. (2006) le 2-AG, contrairement à l'anandamide, serait impliqué dans l'équilibre de la libération de neurotransmetteurs au niveau des synapses glutamatergiques. Par ailleurs, le 2-AG réduirait la libération de glutamate au niveau de régions cérébrales impliquées dans la schizophrénie, tels que le cortex préfrontal, l'hippocampe, l'amygdale et le noyau accumbens (Fernandez-Espejo et al., 2009). En conséquence, les concentrations élevées de 2-AG retrouvées dans cette étude pourrait être l'image de la réponse adaptative pour diminuer l'hyperactivité glutamatergique au niveau du cerveau des sujets souffrant de schizophrénie. D'autres études avaient suggéré un tel rôle adaptatif du système endocannabinoïde sur des modèles animaux de schizophrénie. Nous pouvons citer l'étude de Vigano (Vigano et al., 2009), qui sur un modèle animal

d'altérations cognitives induites par la phéncyclidine (à définir), retrouvait une augmentation des taux de 2-AG et une diminution de concentration d'anandamide au niveau du cortex préfrontal.

Les auteurs de cette étude concluent qu'une dérégulation du système endocannabinoïde pourrait altérer la libération de glutamate et de dopamine dans des aires cérébrales ayant montré des modifications fonctionnelles chez les sujets souffrant de schizophrénie. Ces résultats appuieraient donc le rôle du système endocannabinoïde dans la physiopathologie de la schizophrénie.

### 3.8.6 Récepteurs CB1 et schizophrénie

#### 3.8.6.1 *Etudes post-mortem*

En parallèle des études sur les taux d'endocannabinoïdes chez les sujets souffrant de schizophrénie, plusieurs études se sont intéressées à la densité des récepteurs CB1 dans la schizophrénie. Une première étude post-mortem a été publiée en 2001, dans laquelle était retrouvée une augmentation significative ( $p < 0.05$ ) de la densité des récepteurs CB1 au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral de sujets ayant souffert de schizophrénie en comparaison aux sujets témoins, à l'aide d'un ligand radioactif. Ces résultats étaient indépendants de l'ingestion de cannabis avant le décès (Dean et al. 2001).

Une seconde étude post-mortem examinait la liaison d'un ligand radioactif aux récepteurs CB1 au niveau du cortex cingulaire antérieur de sujets ayant souffert de schizophrénie (Zavitsanou et al., 2004). Les auteurs avaient retrouvé une augmentation de 64% ( $p = 0.03$ ) de la liaison du ligand radioactif chez les sujets ayant souffert de schizophrénie en comparaison aux sujets témoins.

Des résultats similaires ont par la suite été retrouvés au niveau du cortex cingulaire postérieur avec une augmentation de 25% ( $p < 0.05$ ) de la liaison d'un traceur radioactif chez des sujets ayant souffert de schizophrénie en comparaison aux sujets témoins, indépendamment des posologies d'antipsychotiques atypiques reçus en pré-mortem chez les sujets ayant souffert de schizophrénie (Newell et al. 2006).

Ces résultats ont de nouveau été confirmés par deux études plus récentes qui retrouvaient une augmentation significative de 22% (Dalton et al., 2011) et 20% (Jenko et al., 2012) de la liaison du traceur aux récepteurs CB1 chez des sujets ayant souffert de schizophrénie.

Les auteurs de ces études réalisées en post-mortem suggèrent ainsi un rôle du système endocannabinoïde dans la physiopathologie de la schizophrénie.

### 3.8.6.2 *Augmentation de la liaison de ligands radioactifs sur les récepteurs CB1 de sujets souffrant de schizophrénie*

Des radiotraceurs des récepteurs CB1 ont récemment été développés et validés pour les études d'imagerie in vivo à l'aide de la tomographie par émission de positons (TEP). Une augmentation significative de la liaison du radioligand aux récepteurs CB1 au niveau du pont chez des patients souffrant de schizophrénie en comparaison aux sujets témoins a été retrouvée à l'aide d'un nouveau ligand, le [11C]OMAR (Wong et al., 2010). Du fait de la faible puissance de l'étude (9 sujets souffrant de schizophrénie et 10 sujets témoins), une augmentation de la liaison du traceur a été retrouvée dans d'autres régions cérébrales, mais de manière non significative.

Un radioligand spécifique du récepteur CB1, le [18F]MK-9470, couplé à l'imagerie par TEP a permis de réaliser une étude chez 67 sujets souffrant de schizophrénie divisés en 6 groupes (Ceccarini et al., 2014) :

- un groupe non traité par antipsychotique (SCZ-F, n=16), incluant 10 sujets souffrant d'un premier épisode non traité et de 6 sujets non traités après une période de wash-out de 9.4 mois +/- 4 mois.
- 5 groupes de sujets souffrant de schizophrénie et traités par antipsychotiques atypiques, en monothérapie (SCZ-T, n=51) :
  - o un groupe de 11 sujets traités par Amisulpride.
  - o un groupe de 10 sujets traités par Risperidone.
  - o un groupe de 10 sujets traités par Clozapine.
  - o un groupe de 10 sujets traités par Olanzapine.
  - o un groupe de 10 sujets traités par Aripiprazole.

Les sujets du groupe traité étaient cliniquement stables et sous monothérapie antipsychotique depuis au moins 3 mois. Les 67 sujets avaient reçu un diagnostic de schizophrénie selon les critères du DSM-IV par au moins deux psychiatres. La sévérité des symptômes psychotiques était évaluée à l'aide de l'échelle PANSS. Les 30 items de l'échelle étaient regroupés en 3 catégories : symptômes positifs (PANSS-P), symptômes négatifs (PANSS-N) et symptômes de psychopathologie générale (PANSS-G). De plus, la Clinical Global Impression (CGI), échelle de mesure de la sévérité des symptômes, de la réponse et de l'efficacité des traitements chez les sujets souffrant de pathologies mentales (Guy W, 1976) et la Global Assessment of Functioning (GAF, Jones et al., 1995), échelle numérique allant de 0 à 100 utilisée en psychiatrie pour évaluer le fonctionnement psychologique, social et professionnel

d'un individu étaient utilisées pour fournir des informations supplémentaires sur le niveau de fonctionnement global des 67 sujets. Une population de 12 sujets, non consommateurs de cannabis, appariés sur l'âge, le genre et le niveau socio-éducatif constituait le groupe témoin. Un dosage sanguin et urinaire de benzodiazépines, neuroleptiques, opiacés, cocaïne et ses métabolites, amphétamine et cannabinoïdes était réalisé chez chacun des participants le jour du scanner par TEP. La consommation de cannabis dans les trois derniers mois était un critère d'exclusion.

Les auteurs ont retrouvé une augmentation globale de la liaison aux récepteurs CB1 dans tous les groupes de sujets souffrant de schizophrénie comparés aux sujets témoins. Cette augmentation était plus importante dans le groupe SCZ-F, particulièrement au niveau du noyau accumbens (+15.5%,  $p = 0.02$ ) et du cortex pariétal (+10.4%,  $p < 0.001$ ). Une augmentation significative était aussi retrouvée au niveau de l'insula (+6.6%,  $p = 0.04$ ) et du gyrus frontal inférieur (+12.0%,  $p = 0.01$ ). Dans le groupe SCZ-T, l'augmentation était significative au niveau du noyau accumbens (+12.9%,  $p = 0.02$ ), de l'insula (+7.7%,  $p = 0.01$ ) et au niveau de régions anatomiques plus larges telles que le cortex cingulaire (+6.1%,  $p = 0.002$ ), les lobes méso-temporaux (+6.7%,  $p = 0.03$ ) et le cortex pariétal (+4.3%,  $p < 0.001$ ). Les auteurs n'ont par ailleurs pas retrouvé de différence significative pour l'augmentation globale de la liaison au récepteur CB1 selon le traitement reçu dans le groupe SCZ-T.

De plus une corrélation inverse entre la liaison aux récepteurs CB1 et les scores à la PANSS a été observée pour les sous catégories symptômes négatifs et psychopathologie générale dans le groupe SCZ-F seulement. Aucune corrélation significative n'a été retrouvée dans le groupe SCZ-T. Il n'a pas été retrouvé de corrélation, dans aucun groupe, pour la CGI et la GAF. Dans le groupe SCZ-F, la plus forte corrélation inverse a été retrouvée au niveau du noyau accumbens. Les items de la PANSS concernés étaient :

- PANSS-N4 « Repli social passif/apathique » ( $p = 0.09$ )
- PANSS-N7 « Pensée stéréotypée » ( $p = 0.024$ )
- PANSS-G6 « Dépression » ( $p = 0.019$ )
- PANSS-G16 « Evitement social actif » ( $p = 0.014$ )

Ces résultats peuvent être mis en parallèle avec ceux de Guiffrida et al. (2004) et Koethe et al. (2009) qui retrouvaient des taux d'anandamide plus élevés chez les sujets souffrant de schizophrénie non traités ou chez les sujets à ultra haut risque. L'hyper activation des récepteurs D2 par la dopamine conduirait à une augmentation de la synthèse et de la libération d'anandamide qui contrebalancerait les effets psychotiques de l'hyper dopaminergie par un rétrocontrôle à travers l'activation des récepteurs CB1. L'augmentation de la liaison du ligand

aux récepteurs CB1 observée dans cette étude serait ainsi un argument supplémentaire en faveur de l'existence d'une adaptation du système endocannabinoïde à l'hyper dopaminergie. Par ailleurs, les auteurs ont observés dans le groupe SCZ-F que plus la liaison du ligand aux récepteurs CB1 était importante et moins les scores pour les symptômes négatifs et de psychopathologie générale étaient élevés. Cette corrélation inverse avait déjà été observée en (Wong et al., 2010). De plus, cette corrélation entre l'augmentation de la liaison aux récepteurs CB1 et la sévérité des symptômes concorde avec les résultats de Guiffrida et al (2004) et Leweke et al. (2007) qui concluaient que l'augmentation d'activation du système endocannabinoïde était associée à une diminution de la sévérité des symptômes. Ces observations viennent renforcer l'hypothèse d'un rôle protecteur du système endocannabinoïde face à l'hyper dopaminergie dans la schizophrénie.

### *3.8.6.3 Polymorphisme du gène du CB1 (CNR1) dans la schizophrénie*

Le récepteur CB1 est codé par le gène CNR1, localisé sur le chromosome 6 (6q 14-15), région du génome qui semble impliquée dans la schizophrénie (Lewis et al., 2003). Des zones de polymorphisme pour un nucléotide (SNP ou Single Nucleotide Polymorphisms) de ce gène ont été étudiées dans diverses pathologies neuropsychiatriques. Pour rappel, les zones de polymorphisme pour un nucléotide sont la forme la plus abondante de variations génétiques dans le génome humain. Ils représentent plus de 90% de toutes les différences entre individus. C'est un type de polymorphisme de l'ADN dans lequel deux chromosomes diffèrent sur un segment donné par une seule paire de bases. Dans deux génomes humains tirés au hasard, 99,9% de la séquence d'ADN est identique. Les 0,1% restants contiennent des variations de séquence dont le type le plus commun est le polymorphisme pour un nucléotide. Les SNP sont stables, très abondants et distribués uniformément dans tout le génome. Ces variations sont associées à la diversité entre populations ou individus, une différence de sensibilité à des maladies et la réponse individuelle aux médicaments. Les SNP sont exprimées en « rs » (related sequence) suivie d'un numéro permettant de localiser la séquence nucléotidique sur le gène. (Définition reprise des cours de génétique de l'Université Pierre et Marie Curie, Paris). Des zones de ce gène ont été associées à des modifications dans le système endocannabinoïde (Dinu et al., 2009 et Okahisa et al., 2011) ou dans certains troubles neuropsychiatriques tels que le trouble de l'usage des substances (Hirvonen et al., 2013), les dyskinésies tardives (Tiwari et al., 2012), les comportements impulsifs (Ehlers et al., 2007), les troubles psychotiques (Eggan et al, 2008 et 2012 ; Brown et al., 2014). D'autres auteurs n'ont pas retrouvé d'association entre les mutations du gène CNR1 et la schizophrénie, pour les

polymorphismes rs1049353, rs77660229, rs86366 et rs6454674 (Seifert et al., 2007 et Costa et al., 2013), d'autres encore ont suggéré que le polymorphisme du gène était associé à la vulnérabilité pour la schizophrénie indépendamment de la consommation de cannabis (Martinez-Gras et al., 2006). Enfin, nous pouvons citer l'étude d'Ujike et al. (2002) qui avait retrouvé une association entre le polymorphisme rs1049353 du gène CNR1 et la prédisposition au sous-type « hébéphrénique » de la schizophrénie.

Selon Schacht et al. (2012) et Onwuameze et al. (2013), plusieurs SNP du gène CNR1 sont associées à des anomalies morphologiques cérébrales. Ces études sur l'usage du cannabis chez des sujets souffrant de schizophrénie et chez des sujets sains avaient identifié des variantes spécifiques du gène CNR1 (rs12199654 et rs2023239) associées à une réduction de volume de la substance blanche.

Par ailleurs Krebs et al. (2014) ont identifié chez des étudiants qui avaient expérimenté des expériences psychotiques (idées de références, hallucinations acoustico-verbales ou visuelles) lors de leur première consommation de cannabis un SNP sur le gène CNR1. Des tests sur les gènes de la COMT (cathécol-O-méthyl-transférase), du BDNF, du gène AKT1 (code un enzyme qui appartient à la famille des protéines kinases), réalisées devant les résultats d'études antérieures qui avaient montré un lien entre ces gènes et la susceptibilité psychotique au cannabis (Zammit et al., 2011 ; Di Forti et al., 2012), n'ont pas été associés aux expériences psychotiques dans cette étude. Les auteurs rappellent que le système endocannabinoïde est impliqué dans le neurodéveloppement et la maturation cérébrale, que l'association entre des variantes du gène CNR1 et la susceptibilité psychotique au cannabis reflète la part génétique dans la physiopathologie de la psychose.

Devant les résultats d'études présentés ci-dessus qui suggéraient un rôle du polymorphisme de gène CNR1 dans la schizophrénie, une cohorte de 44 hommes et 21 femmes qui souffraient d'un premier épisode psychotique ayant les critères DSM-IV pour la schizophrénie, un trouble psychotique schizophréniforme ou un épisode psychotique bref a été constituée (Suárez-Pinilla et al., 2015). Trois ans après l'éclosion de la maladie, un génotypage du gène CNR1 ainsi qu'une imagerie par résonance magnétique dans le but d'étudier la morphologie cérébrale (par comparaison avec une imagerie de référence à l'inclusion) étaient réalisés. L'examen psychiatrique était conduit par des cliniciens expérimentés, à l'aide de la Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS, échelle d'appréciation des symptômes négatifs, Andreasen, 1984. L'échelle permet d'apprécier les symptômes déficitaires dans le cadre d'un trouble schizophrénique ou chez des patients présentant un trouble psychiatrique grave. L'échelle est constituée de 25 items) de la Scale for the Assessment of Positive

Symptoms (SAPS, échelle d'appréciation des symptômes positifs, Andreasen, 1984. L'échelle permet d'apprécier les symptômes positifs dans le cadre d'un trouble schizophrénique ou dans celui d'un autre trouble psychotique majeur. L'échelle est constituée de 34 items). Enfin, l'examen psychiatrique était aussi constitué de l'échelle de Dépression de Calgary pour patients schizophrènes (CDG, échelle permettant de mesurer la dépression indépendamment de la symptomatologie négative et des effets secondaires extrapyramidaux associés à la schizophrénie, Addington et al., 1993) et de l'échelle abrégée d'évaluation psychiatrique (BPRS, Overall et Gorham, 1962). La BPRS est une échelle de psychopathologie générale comportant 18 items, destinée à mesurer la sévérité de l'atteinte symptomatique dans les troubles psychotiques.

Le traitement antipsychotique reçu durant les trois années qui ont suivi le diagnostic se répartissait comme tel :

- Halopéridol ( $n=14$ )
- Olanzapine ( $n=16$ )
- Rispéridone ( $n=13$ )
- Quetiapine ( $n=6$ )
- Ziprasidone ( $n=10$ )
- Aripiprazole ( $n=6$ )

Chaque posologie d'antipsychotique était convertie en équivalent chlorpromazine, selon la technique de Woods (2003). Un groupe de 12 participants formait les sujets témoins.

La mutation du gène CNR1 rs1535255 a été significativement associée au groupe de sujets souffrant d'un trouble psychotique en comparaison aux sujets témoins ( $p = 0.039$ ). De plus, certains polymorphismes du SNP rs2023239 étaient associés à une amélioration des scores à la SANS ( $p = 0.038$ ) et à la SAPS ( $p = 0.004$ ) dans le groupe de sujets souffrant d'un trouble psychotique. Aucune association n'a été observée entre les scores aux différentes échelles, le polymorphisme du gène CNR1 et la molécule ou la posologie d'antipsychotique reçue.

Les auteurs ont en outre observé une association significative entre le polymorphisme du gène CNR1 et des modifications morphologiques cérébrales. En particulier, des mutations au niveau des SNP rs1049353 et rs2023239 étaient associées avec une réduction de volume du noyau caudé et du thalamus, respectivement.

Selon les auteurs, et malgré un échantillon de patients jugé trop faible, ces résultats suggèrent que le polymorphisme du gène CNR1 est associé à la physiopathologie de la schizophrénie et à son évolution au cours du temps.

### 3.8.7 Effets antipsychotiques du cannabidiol

Bien que le cannabis contiendrait jusqu'à 80 cannabinoïdes différents (Iseger et Bossong, 2015), le THC est le composé psychoactif majoritaire de la plante. Si l'administration de THC induit des symptômes psychotiques (Bossong, 2013) et des altérations cognitives (Bossong et al., 2014), un autre composé fait l'objet de nombreuses recherches : le cannabidiol (CBD) (Iseger et Bossong, 2015). En effet, le CBD est dépourvu d'effet stupéfiant et des recherches récentes ont mis en évidence les propriétés anxiolytiques et antipsychotiques de ce cannabinoïde (Zuardi et al., 2012 ; Schubart et al., 2014). Le CBD agirait en tant qu'agoniste inverse pour produire ces effets (Pertwee et al., 2008). D'autres études ont observé que le CBD inhibait la recapture et le métabolisme de l'anandamide, produisant ainsi une augmentation du taux de cet endocannabinoïde dans le LCR (Bisogno et al., 2001 ; De Petrocellis et al., 2011 ; Leweke et al., 2012).

Nous nous proposons dans ce chapitre de revoir les études qui ont permis de suggérer un rôle antipsychotique au cannabidiol et le potentiel thérapeutique de cette molécule.

#### 3.8.7.1 *Impact du ratio CBD/THC dans le cannabis consommé sur les symptômes psychotiques*

Plusieurs études ont mesuré l'impact du ratio entre CBD et THC dans le cannabis sur les symptômes psychotiques. Dans une étude analysant des échantillons de cheveux de 140 individus consommateurs de cannabis, les individus chez qui les échantillons ne contenaient que du THC avaient rapportés une fréquence plus importante d'hallucinations et d'épisodes délirants que les individus chez qui les échantillons contenaient du THC et du CBD (Morgan et Curran, 2008). Des résultats identiques sur les symptômes psychotiques et les altérations cognitives ont été répliqués sur une seconde étude des mêmes auteurs en 2012. Dans une troisième étude de Morgan et al. (2010), 134 consommateurs de cannabis étaient examinés sur le plan des symptômes psychotiques et des altérations mnésiques, durant 7 jours, après avoir consommé une dose standardisée d'un cannabis de leur choix. Les auteurs ont observé que les individus ayant consommé un cannabis doté d'un taux plus important de CBD avaient des altérations mnésiques moins importantes que ceux ayant consommé un cannabis pauvre en CBD. En revanche, aucun impact significatif du taux de CBD dans le cannabis n'avait été retrouvé sur les symptômes psychotiques dans cette étude.

Une base web de 1877 consommateurs de cannabis vivant aux Pays-Bas et ayant expérimenté un épisode psychotique sous l'influence du cannabis a permis de collecter plusieurs informations (Schubart et al., 2011) . Ainsi, aux Pays-Bas, les concentrations de THC et de

CBD des cannabis vendus dans les coffee shop sont dosées annuellement (Pijlman et al., 2005). Les cannabis les plus pauvres en CBD étaient significativement associés à des symptômes positifs plus importants chez les consommateurs. En revanche, aucune corrélation n'avait été observée avec les symptômes négatifs.

Deux études, l'une incluant 280 sujets souffrant d'un premier épisode psychotique et 174 sujets témoins (Di Forti et al., 2009) et la seconde incluant 410 sujets souffrant d'un premier épisode psychotique (Di Forti et al., 2014) ont montré que les sujets qui ont consommé un cannabis plus faible en CBD avaient significativement plus de risque de souffrir d'un épisode psychotique et à un plus jeune âge.

En définitive, ces études suggèrent que la consommation de cannabis plus fortement concentré en CBD est significativement associé à une diminution de l'intensité des symptômes positifs, un meilleur fonctionnement cognitif et à une diminution du risque de développer une psychose.

Les résultats de ces différentes études appuient l'hypothèse d'un rôle du système endocannabinoïde dans la physiopathologie de la schizophrénie.

#### *3.8.7.2 Etudes neuropsychologiques après administration aiguë de CBD chez des volontaires sains*

Plusieurs auteurs ont étudié les capacités du CBD à bloquer les effets psychotiques du THC ou de la kétamine chez des volontaires sains. Ainsi, 6 volontaires sains se sont vu injecter 5mg de CBD puis 2.5mg de THC (Bhattacharyya et al., 2010). Le CBD prévenait l'apparition de symptômes psychotiques, mesurés selon la PANNS, retrouvés en l'absence d'injection de CBD. L'effet de ce prétraitement par CBD a été étudié comparativement à un bras placebo (Englund et al., 2013). Quarante-huit volontaires sains étaient randomisés, selon une procédure en double aveugle, en un groupe CBD ( $n = 22$ ) et un groupe placebo ( $n = 26$ ). Les sujets recevaient soit une capsule contenant 600mg de CBD soit une capsule de placebo, 210 minutes avant une injection intraveineuse de 1.5mg de THC. La symptomatologie psychotique après ingestion de THC était mesurée par la PANSS et la State Social Paranoia Scale (SSPS), échelle de mesure des idées de persécution (Freeman et al., 2007). Les performances cognitives étaient mesurées à l'aide de la Hopkins Verbal Learning Task-Revised (HTLV-R), échelle d'apprentissage verbal et de rappels immédiat et différé (Brandt et Benedict, 1998).

Après injection de THC, les scores à la PANSS étaient moins élevés dans le groupe placebo, mais de manière non significative. En revanche, le score des idées de persécution était plus bas dans le groupe CBD de manière significative. De même, les scores moyens à la HVLT-R

étaient plus altérés dans le groupe placebo que dans le groupe CBD, comparés aux scores avant injection de THC.

### *3.8.7.3 Etude de l'effet du CBD chez des sujets souffrant de symptômes psychotiques*

Cinq études ont été publiées portant sur l'effet du CBD chez des sujets souffrant de symptômes psychotiques. Dans un premier cas clinique, Zuardi et al. (1995) ont décrit l'effet de l'administration de 1500mg par jour de CBD per-os, durant 26 jours, chez une femme de 19 ans souffrant de schizophrénie. Le traitement par CBD a permis une amélioration de la symptomatologie psychotique, objectivée à l'aide de la BPRS. Ce niveau d'amélioration n'avait pas été atteint avec un traitement par halopéridol. Dans une seconde étude des mêmes auteurs, trois sujets souffrant de schizophrénie et résistants aux traitements antipsychotiques, recevaient 1280mg par jour de CBD per-os, pendant 4 semaines. Bien qu'aucun effet secondaire au CBD n'ait été reporté chez les trois individus, seul un sujet a montré une amélioration à la BPRS sous monothérapie CBD (Zuardi et al., 2006). Dans une troisième étude des mêmes auteurs, 6 sujets souffrant de symptômes psychotiques dans le cadre d'une maladie de Parkinson ont reçu 600mg par jour de CBD per-os pendant 4 semaines. Cette posologie de CBD a permis chez ces sujets une diminution de la symptomatologie psychotique selon la BPRS, sans apparition d'effets secondaires (Zuardi et al., 2009). Leweke et al. (2012) ont réalisé une étude pour vérifier que l'augmentation du taux d'anandamide par l'administration de CBD était à l'origine de l'amélioration de la symptomatologie psychotique chez les sujets souffrants de schizophrénie. Quarante-deux sujets souffrant de schizophrénie étaient inclus dans cet essai clinique de phase II. Les participants, âgés de 18 à 50 ans, souffrant de schizophrénie ou de psychose schizophréniforme selon les critères du DSM-IV, étaient hospitalisés durant les 28 jours de l'étude dans une unité de psychiatrie de l'université de Cologne. Parmi eux, 37 sujets souffraient d'une schizophrénie paranoïde, les 5 sujets restants souffraient de trouble schizophréniforme à l'inclusion mais avaient reçu un diagnostic de schizophrénie paranoïde au cours de l'étude. Les participants avaient un score à la BPRS  $\geq$  36, avec un score  $\geq$  12 dans sous-catégorie « désorganisation de la pensée ». Les sujets inclus avaient un test urinaire au cannabis négatif. Après une période d'observation de 7 jours dont 3 jours sans traitement antipsychotique, les participants étaient randomisés en deux groupes : un groupe CBD ( $n = 21$ ) et un groupe Amisulpride ( $n = 21$ ), antipsychotique de référence selon les auteurs. Après une augmentation progressive de posologie, les doses administrées étaient de 800mg de CBD et 800mg d'Amisulpride. La symptomatologie psychotique était mesurée à l'aide de la PANSS, à l'inclusion, au jour 14 et au jour 28. L'apparition d'effets secondaires

était évaluée à l'aide de l'échelle des symptômes extrapyramidaux (EPS), un dosage sérique de la prolactine et une surveillance du poids corporel. Un dosage sérique d'anandamide, de palmytol-étanolamide (POA) et d'oléol-étanolamide (OEA) était réalisé à l'inclusion, au jour 14 et au jour 28, par chromatographie en phase liquide.

Les patients des deux groupes ont bénéficié d'une amélioration clinique, sans différence significative entre le CBD et l'Amisulpride, avec une diminution significative ( $p < 0.001$ ) des scores à la PANSS générale et dans ses trois sous catégories.

Ces résultats suggèrent que le CBD n'est pas moins efficace que l'Amisulpride sur les symptômes psychotiques mesurés par la PANSS. Les traitements antipsychotiques sont associés à de nombreux effets secondaires, qui peuvent compromettre l'adhésion du patient au traitement. Ces effets secondaires incluent notamment des symptômes moteurs extrapyramidaux, une prise de poids, une dysfonction sexuelle. En comparaison du groupe Amisulpride, le groupe CBD présentait des scores significativement plus faibles de symptômes extrapyramidaux et une moindre prise de poids. Le taux de prolactine, prédicteur de l'apparition d'une galactorrhée et de dysfonctions sexuelles, était significativement moins élevé dans le groupe CBD par rapport au groupe Amisulpride.

Les auteurs n'ont par ailleurs pas constaté dans le groupe CBD d'altérations des fonctions hépatique ou cardiaque. Les taux d'anandamide périphériques étaient significativement plus importants dans le groupe CBD que dans le groupe Amisulpride. Les taux de POA et d'OEA étaient significativement augmentés dans le groupe CBD seulement.

De surcroît, une association significative entre l'augmentation des taux d'anandamide et la diminution des symptômes psychotiques ( $p = 0.0012$ ) a été observée. Cette association n'a pas été retrouvée chez les sujets ayant reçu de l'Amisulpride. De même, cette association n'a pas été mise en évidence avec l'OEA ou le PEA.

Ces résultats suggèrent un lien entre les effets antipsychotiques du cannabidiol et sa capacité à augmenter les taux d'anandamide. D'autres études sont nécessaires pour mettre en évidence un lien de cause à effet. Par ailleurs, des études plus puissantes, en intention de traiter et comparant le CBD à d'autres antipsychotiques semblent nécessaires pour valider cette molécule dans le traitement de la schizophrénie.

## **4 Association entre le système endocannabinoïde et les altérations cognitives dans la schizophrénie**

### **4.1 Contexte**

Les altérations cognitives constituent une composante intrinsèque de la schizophrénie et sont déterminantes pour le pronostic fonctionnel de la maladie (Green et al., 2000). Les traitements actuellement disponibles ne sont pas efficaces sur les altérations cognitives, de nouvelles stratégies thérapeutiques basées sur une meilleure compréhension des bases neurobiologiques des altérations cognitives dans la schizophrénie sont ainsi nécessaires (Palmer et al., 2009).

Une relation entre l'usage du cannabis et la schizophrénie est constatée depuis plusieurs décennies (Cohen et al., 2008). L'intoxication aiguë au cannabis est associée à des altérations cognitives transitoires et la consommation chronique peut être associée à des altérations de la mémoire, de l'attention et des fonctions exécutives similaires à celles retrouvées chez les sujets souffrant de schizophrénie, suggérant une physiopathologie commune (Solowij et al., 2007).

Le cannabis produit ses effets en agissant sur le système endocannabinoïde, un système neuromodulateur endogène (Kano et al., 2009). Des anomalies du système endocannabinoïde ont été décrites chez des sujets souffrant de schizophrénie pouvant contribuer à la physiopathologie des altérations cognitives de la maladie (Ferretjans et al., 2012). Pour rappel, des modifications dans l'expression des récepteurs CB1 au niveau de l'hippocampe, du cortex préfrontal et du cervelet (aires cérébrales impliquées dans le fonctionnement cognitif) ont été retrouvées chez les sujets souffrant de schizophrénie (Koethe et al., 2007 ; Eggen et al., 2008 ; Dalton et al., 2011). Une augmentation du taux d'anandamide du LCR de sujets souffrant de schizophrénie aux phases prémorbides (Koethe et al., 2009) et symptomatiques (Guiffrida et al., 2004) de la maladie ont aussi été retrouvées. De plus, des polymorphismes du gène du récepteur CB1 ont été retrouvés chez des sujets souffrant de schizophrénie avec altérations cognitives profondes (Chavarria-Siles et al., 2008).

Sur la base de ces informations, nous avons émis l'hypothèse qu'une altération du signal endocannabinoïde serait associée à une altération des fonctions cognitives chez les sujets souffrant de schizophrénie.

## 4.2 Objectif

Cette étude a pour objectif de réaliser une revue de la littérature portant sur l'association entre le système endocannabinoïde et les altérations cognitives dans la schizophrénie, chez l'Homme, afin d'argumenter notre hypothèse.

## 4.3 Méthode

Une recherche de toutes les études portant sur l'association entre le système endocannabinoïde et les altérations cognitives dans la schizophrénie a été réalisée en janvier 2016. Les publications ont été recensées à partir des bases de données électroniques PubMed, Science Direct et PsycInfo, grâce à une équation de recherche incluant les Medical Subject Headings (MESH) suivants : « endocannabinoid system » « schizophrenia » « cognition ». Les références citées dans les articles sélectionnés ont été examinées afin d'identifier toute étude supplémentaire pertinente. Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Publications en français, anglais ou espagnol dans une revue avec comité de lecture
- Population cible : patients souffrant de schizophrénie ou de trouble psychotique apparenté

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Population autre que celle souffrant de schizophrénie
- Les articles d'opinion, lettre à éditeur

Une sélection des articles selon leur pertinence a ensuite été réalisée, dans un premier temps par lecture du titre, puis du résumé. Afin d'approfondir l'analyse, une lecture du texte entier des articles sélectionnés a été effectuée.

## 4.4 Résultats

Vingt-huit articles ont été retrouvés à l'aide de la base de données *PubMed*, 427 articles à l'aide de la base de données *Science Direct* et 12 articles via la base de données *PsycInfo*. Après lecture des titres des articles, 9 articles ont été retenus dans *PubMed*, 9 articles dans *Science Direct* et 2 articles dans *PsycInfo*. Les articles non retenus concernaient soit la recherche sur l'animal, soit seulement un ou deux des « MESH » utilisés. Après lecture des résumés des 20 articles retenus, nous avons sélectionnés 5 articles pertinents dans notre recherche. Les 15 articles non retenus faisaient une association indirecte entre le système endocannabinoïde et les altérations cognitives dans la schizophrénie par l'utilisation d'une substance activant système endocannabinoïde.

## 4.5 Discussion

Cette revue de la littérature nous a permis de mettre en évidence deux types d'études : les études portant sur des dosages périphériques de récepteurs endocannabinoïdes et leur association aux altérations cognitives dans la schizophrénie, et les études portant sur l'impact d'un cannabinoïde exogène sur les performances cognitives des sujets souffrant de schizophrénie.

### 4.5.1 Etudes portant sur le système endocannabinoïde périphérique

#### 4.5.1.1 Etude chez des sujets souffrant d'une forme chronique de schizophrénie

Une étude portant sur l'association entre les performances cognitives et l'expression des récepteurs endocannabinoïdes périphériques chez des sujets souffrant de schizophrénie a été publiée en 2014 (Ferretjans et al.) Cinquante-trois sujets souffrant de schizophrénie (47 ayant une forme chronique et 6 souffrant d'un premier épisode) ont été inclus, âgés de 18 à 65 ans. Le diagnostic était porté selon les critères de DSM-IV après passation d'une Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI, Sheehan et al., 1998).

L'intensité des symptômes était évaluée à l'aide de la Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS, Kay S, 1987) et les symptômes dépressifs étaient mesurés à l'aide de la Calgary Depression Scale (CDS, Addington et al., 1993). Vingt-deux sujets témoins de 18 à 65 ans, sans histoire personnelle ou familiale de pathologie psychiatrique ou neurologique étaient également inclus dans l'étude. Les performances cognitives étaient évaluées à l'aide de l'échelle Cognitive assessment by Schizophrenia Cognition Rating Scale (SCoRS), outils de mesure comprenant 20 items portant sur l'attention, la mémoire, la mémoire de travail, le raisonnement, le langage, la motricité (Ferretjans et al., 2014). Cette échelle est validée dans l'évaluation des altérations cognitives chez les sujets souffrant de schizophrénie (Vita et al., 2013). L'analyse des récepteurs cannabinoïdes était réalisée par cytométrie de flux sur les lymphocytes, les monocytes et les cellules NK, après prélèvement sanguin chez chaque participant.

Comparativement aux sujets témoins, les performances cognitives des sujets souffrant de schizophrénie étaient significativement altérées ( $p < 0.001$  et  $p < 0.01$  après ajustement sur le niveau d'éducation) et l'expression des récepteurs CB2 au niveau des lymphocytes T ( $p = 0.016$ ) et des lymphocytes Th ( $p = 0.048$ ) était significativement moindre, mais ne restait pas significative après ajustement sur le niveau d'éducation ( $p = 0.13$  pour les lymphocytes T et  $p = 0.80$  pour les lymphocytes Th). Par ailleurs dans le groupe de sujets souffrant de

schizophrénie, l'expression des récepteurs CB2 sur les lymphocytes T et Th ( $p = 0.02$  et  $p = 0.01$  respectivement) et l'expression des récepteurs CB1 et CB2 sur les monocytes ( $p = 0.02$  et  $p = 0.03$  respectivement) étaient positivement associées aux performances cognitives mesurées à l'aide de la SCoRS. Plus l'expression des récepteurs CB1 et CB2 était élevée à la surface des cellules immunitaires, plus les performances cognitives étaient altérées. Des résultats opposés ont été retrouvés dans le groupe témoins ( $p < 0.05$ ). Dans le groupe schizophrénie, après ajustement sur l'âge, le poids et le statut tabagique, l'association entre les performances cognitives et l'expression des récepteurs CB2 sur les lymphocytes Th et Tc restait significative ( $p = 0.04$  et  $p = 0.02$  respectivement). En revanche, l'association entre les récepteurs CB1 et CB2 sur les monocytes n'était plus significative ( $p = 0.13$  et  $p = 0.18$  respectivement).

Selon les auteurs, l'augmentation de l'expression des récepteurs CB2 au niveau des cellules immunitaires périphériques serait un reflet de l'augmentation des récepteurs CB2 au niveau d'aires cérébrales impliquées dans le fonctionnement cognitif tels que le cortex préfrontal dorso-latéral et le cortex cingulaire. Les sujets souffrant de schizophrénie exprimeraient des récepteurs CB2 dysfonctionnels qui pourraient contribuer à un mauvais fonctionnement neuronal et conduire aux altérations cognitives.

#### *4.5.1.2 Etude portant chez des sujets souffrant d'un premier épisode psychotique*

Dans 5 centres universitaires en Espagne, durant une période allant de septembre à avril 2011, 73 sujets souffrant d'un premier épisode psychotique (dont 14 présentant également une participation thymique) ont été appariés à un groupe de 67 témoins (Bioque et al., 2016). Le diagnostic était établi selon les critères du DSM-IV et l'intensité des symptômes à l'aide de l'échelle PANSS. L'attention était évaluée à l'aide d'une Tâche de Performance Continue, la mémoire de travail à l'aide de la Weschler Adult Intelligence Scale, les fonctions exécutives à l'aide du WCST et la mémoire verbale à l'aide d'un test d'apprentissage verbal en langue Espagnole. Les posologies d'antipsychotiques reçus par les sujets souffrant d'un trouble psychotique étaient calculées selon une équivalente chlorpromazine. Les taux des protéines CB1 et CB2, des enzymes de synthèse NAPE-PLD et DGL, des enzymes de dégradation FAAH et MGL étaient évaluées par Western-Blot après centrifugation du prélèvement sanguin. Une altération significative des performances cognitives a été retrouvée chez les sujets souffrant d'un premier épisode psychotique ( $p < 0.05$ ) hormis pour le temps de réaction mesurée lors des Tâches de Performance Continue. Dans le groupe premier épisode psychotique, l'expression de la NAPE-PLD était statistiquement corrélée à une altération des

performances en mémoire de travail ( $p < 0.009$ ). Les altérations de la mémoire verbale étaient corrélées à une chute significative de l'expression de la DGL ( $p = 0.043$ ) et de la FAAH ( $p = 0.026$ ). Les altérations au niveau de l'attention étaient significativement corrélées à l'expression de la MGL ( $p = 0.036$ ). Ces associations significatives étaient retrouvées après exclusion des sujets souffrant d'un premier épisode psychotique avec participation thymique. Dans le groupe témoin, aucune association n'a été retrouvée entre les performances aux tests cognitifs et le système endocannabinoïde périphérique.

Ces résultats suggèrent un lien entre le système endocannabinoïde périphérique et les fonctions cérébrales supérieures. L'hypothèse selon laquelle la concentration des endocannabinoïdes périphériques serait le miroir de la concentration des endocannabinoïdes centraux fait d'eux un bio-marqueur prometteur.

Cependant, l'étude comporte des limites. Premièrement, la méthodologie employée n'a pas permis d'évaluer l'expression des récepteurs CB1 du compartiment périphérique. Secondairement, 78% des participants du groupe premier épisode psychotique recevaient un traitement antipsychotique. Ces traitements pourraient modifier le signalement endocannabinoïde ainsi que les performances aux tests cognitifs. Afin de réduire ces biais de confusions, les résultats étaient ajustés selon l'équivalent dose chlorpromazine. Enfin, une désensibilisation des récepteurs endocannabinoïdes a été identifiée chez les personnes ayant consommé du cannabis pendant l'adolescence (Lazenka et al., 2013). Des études incluant des participants naïfs de toute consommation de cannabis pourraient être réalisées afin de confirmer les résultats de cette publication.

#### 4.5.2 Etudes portant sur le traitement des altérations cognitives de la schizophrénie par un cannabinoïde

Nous avons vu dans les chapitres précédents que le profil de distribution des récepteurs CB1, très concentrés au niveau de l'hippocampe et du cortex préfrontal dorso-latéral suggérait un rôle important de ces récepteurs dans les fonctions cérébrales supérieures. Les études détaillées précédemment ont en outre montré que les agonistes des récepteurs CB1 altéraient significativement les performances cognitives des sujets sains et des sujets souffrant de schizophrénie. Plusieurs auteurs se sont ainsi intéressés au système endocannabinoïde comme potentielle cible thérapeutique des altérations cognitives des sujets souffrant de schizophrénie.

#### *4.5.2.1 3.5.2.1 Etude réalisée avec le Rimonabant*

Au cours d'une étude se déroulant sur 16 semaines, 17 sujets ont été inclus, de 18 à 55 ans, souffrant de schizophrénie stable cliniquement selon les critères du DSM-IV. Huit sujets ont reçu 20mg par jour de Rimonabant et 9 sujets ont reçu un placebo (Boggs et al. 2012). Une dépendance à une substance et l'ingestion de cannabis la semaine précédant le début de l'étude étaient des critères d'exclusion. Une évaluation cognitive mesurant l'attention, la mémoire de travail et la mémoire épisodique, la désinhibition était réalisée avant la randomisation et à la fin de la période de 16 semaines.

A l'issue des 16 semaines, les performances cognitives n'étaient pas significativement améliorées par l'ingestion de Rimonabant par rapport au placebo.

Les auteurs soulignent les faibles effectifs de cette étude avant de conclure que l'avenir des antagonistes des récepteurs CB1 reste incertain. Ils suggèrent ainsi de continuer la recherche sur le système endocannabinoïde afin de déterminer quel est le lien entre ce système et les altérations cognitives observées dans la schizophrénie et évaluer son intérêt dans le traitement des altérations cognitives.

#### *4.5.2.2 3.5.2.2 Etudes réalisées avec le cannabidiol (CBD)*

Hallak et al. (2010) ont évalué l'effet d'une dose unique de CBD sur les performances attentionnelles de 28 sujets souffrant de schizophrénie, à l'aide d'une tâche de Stroop. Les individus étaient répartis dans trois groupes, de manière randomisée : un groupe placebo, un groupe recevant 300mg de CBD, un groupe recevant 600mg de CBD. Une première session était réalisée sans administration de substance puis une seconde après administration du placebo ou de 300 ou 600mg de CBD selon les groupes. La seconde session se déroulait un mois après la première session.

Comparée à la première session, les sujets obtenaient de meilleurs résultats dans les trois groupes lors de la deuxième session. Les sujets qui recevaient le placebo ou 300mg de cannabidiol obtenaient de meilleures performances, de manière significative.

Les trois groupes étaient similaires sur les caractéristiques démographiques et les performances à la tâche de Stroop au début du test. L'amélioration des performances constatée dans chaque groupe suggère, selon les auteurs, un effet d'apprentissage entre les deux sessions.

Les moins bonnes performances retrouvées dans le groupe recevant 600mg de CBD peuvent être secondaires à un effet sédatif du CBD, altérant l'attention des participants de ce groupe.

Selon les auteurs, les résultats retrouvés dans cette étude ne doivent pas exclure le CBD comme potentiel traitement des altérations cognitives dans la schizophrénie. D'autres études pourraient être réalisées, avec une méthodologie différente d'évaluation des performances cognitives et un temps d'adaptation plus important à la molécule pour atténuer ses potentiels effets sédatifs.

Nous pouvons citer l'étude de Ranganathan et al., actuellement en cours, qui inclue 36 sujets souffrant de schizophrénie stabilisés par Risperidone. Ces 36 sujets étaient répartis en deux groupes de manière randomisée, un groupe recevant un placebo et un groupe recevant 600mg de CBD pendant six semaines. L'évaluation cognitive était réalisée à l'aide de la batterie de test MATRICS avant l'ingestion de substance et à l'issue des six semaines de traitement.

Les résultats ne sont à ce jour pas publiés.

## 5 CONCLUSION

L'étude du fonctionnement du système endocannabinoïde dans la schizophrénie est un sujet d'intérêt, et pertinent afin mieux comprendre la physiopathologie de la maladie et la vulnérabilité des sujets souffrant de schizophrénie au  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol (THC). Par ailleurs, l'activation du système endocannabinoïde chez des volontaires sains après consommation de THC a mis en évidence des altérations cognitives similaires à celles retrouvées chez les sujets souffrant de schizophrénie.

Ce travail de thèse a proposé, dans une première partie, de synthétiser les connaissances actuelles portant d'une part sur les altérations cognitives dans la schizophrénie, d'autre part sur les altérations cognitives chez des volontaires sains après consommation de THC.

Une altération de la mémoire épisodique, de la mémoire de travail et de la mémoire autobiographique chez les sujets souffrant de schizophrénie est retrouvée. Une hétérogénéité des altérations des fonctions exécutives, divisées en différentes sous-catégories (initiation, désinhibition, attention soutenue, capacités de flexibilités mentales, capacités de planifications), est retrouvée chez les sujets souffrant de schizophrénie. En effet, la majorité des sujets souffraient d'altérations dans toutes, plusieurs ou une des sous-catégories, alors qu'une minorité de sujets ne souffrait d'altération dans aucune sous-catégorie. Enfin, une altération de l'attention a été retrouvée chez les sujets souffrant de schizophrénie, dans la réaction d'orientation, l'attention soutenue et la vigilance, l'attention sélection et l'attention divisée ou partagée.

Chez les sujets volontaires sains, après consommation de THC, les études neuropsychologiques ont mis en évidence des altérations cognitives au niveau des processus d'encodage et de rappel et de la mémoire de travail (avec augmentation du temps de réaction et du taux de mauvaises réponses aux tests neuropsychologiques, en particulier pour les tâches de niveau intermédiaire). Les études de neuroimagerie ont montré une diminution de l'activation cérébrale lors des processus d'encodage, suggérant une altération de ces processus sous THC et une compensation par une augmentation de l'activation cérébrale lors des processus de rappel. Les études de neuroimagerie étudiant l'activation cérébrale lors de la réalisation de tests neuropsychologiques évaluant les fonctions exécutives ont retrouvé une augmentation de l'activation cérébrale après ingestion de THC associée à une chute des performances.

La deuxième partie détaille le fonctionnement du système endocannabinoïde et son implication dans la physiopathologie de la schizophrénie. Le système endocannabinoïde a une fonction régulatrice du système nerveux central, en modifiant l'activation des synapses excitatrices glutamatergiques ou inhibitrices au GABA. En plus du THC, cannabinoïde majoritaire de la plante de cannabis, d'autres cannabinoïdes activent le système endocannabinoïde. Le cannabidiol, autre composant de la plante de cannabis, a la capacité de moduler les effets du THC. A l'état physiologique, le système endocannabinoïde est activé par les endocannabinoïdes, dont les deux principaux sont l'anandamide et le 2-arachidonyleglycérol. Les cannabinoïdes se lient aux récepteurs CB1 et CB2, respectivement codés par les gènes CNR1 et CNR2. Différentes anomalies dans la composition et le fonctionnement du système endocannabinoïde ont été retrouvées dans la schizophrénie, à savoir :

- Une modification de la densité et de l'affinité des récepteurs CB1
- Un polymorphisme génique du gène CNR1 codant le récepteur CB1
- Une augmentation des taux d'endocannabinoïdes dans le liquide céphalorachidien des sujets souffrant de schizophrénie
- Une association entre augmentation des taux d'anandamide dans le sang et le liquide céphalorachidien des sujets souffrant de schizophrénie et diminution des symptômes psychotiques
- Une amélioration significative des symptômes psychotiques chez des sujets souffrant de schizophrénie après administration de cannabidiol, de par sa capacité à augmenter les taux d'anandamide centraux.

Ces deux parties ont ainsi conduit à questionner l'impact d'un dysfonctionnement du système endocannabinoïde sur les altérations cognitives retrouvées chez les sujets souffrant de schizophrénie. La troisième partie est donc consacrée à une revue de la littérature explorant l'association entre le système endocannabinoïde et les altérations cognitives dans la schizophrénie.

Cette revue de la littérature a permis de mettre en évidence deux types d'études : les études portant sur des dosages périphériques de récepteurs endocannabinoïdes et leur association aux altérations cognitives dans la schizophrénie, et les études portant sur l'impact d'un cannabinoïde exogène sur les performances cognitives des sujets souffrant de schizophrénie. Une association directe entre des modifications du système endocannabinoïde périphérique et les altérations cognitives de sujets souffrant de schizophrénie a été mise en évidence. Aucune

étude n'a étudié à ce jour l'association directe entre le système endocannabinoïde central et les altérations cognitives dans la schizophrénie. Les études ayant utilisé des cannabinoïdes exogènes dans le traitement des altérations cognitives dans la schizophrénie n'ont à ce jour pas retrouvé d'amélioration des fonctions cognitives comparativement au placebo.

Ce travail offre des perspectives de recherche clinique et fondamentale, notamment dans la compréhension du rôle de l'anandamide dans la protection des symptômes psychotiques chez les sujets souffrant de schizophrénie et le potentiel thérapeutique du cannabidiol. L'implication et les modalités d'impact du système endocannabinoïde sur les altérations cognitives retrouvées chez les sujets souffrant de schizophrénie reste cependant à ce jour peu documentées. De futures études apparaissent d'autant plus nécessaires qu'elles pourraient ouvrir la voie à de nouvelles perspectives thérapeutiques intéressantes, dans l'objectif ultime d'améliorer le pronostic de cette pathologie.

## 6 BIBLIOGRAPHIE

1. A.P.A., 2000. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Washington, DC.
2. A.P.A., 2013. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Washington, DC.
3. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E, “Assessing Depression in Schizophrenia.” *Br J Psychiatry Suppl.* 1993 Dec; 22 : 39-44.
4. Ahn K, McKinney MK, Cravatt BF, Enzymatic Pathways That Regulate Endocannabinoid Signaling in the Nervous System, *Chemical reviews*, 2008
5. Aleman A., Hijman R., De Haan E.H., Kahn R.S., Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 1999; 156 : 1358-1366.
6. Altshuler LL, Ventura J, van Gorp WG, Green MF, Theberge DC, Mintz J, “Neurocognitive Function in Clinically Stable Men with Bipolar I Disorder or Schizophrenia and Normal Control Subjects.” *Biol Psychiatry.* 2004 ; 56 : 560-9.
7. Andreasen N.C, “The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS).” *Br J Psychiatry Suppl.* 1989 Nov; 7 : 49-58.
8. Andreasen N.C. · Arndt S. · Del Miller D. · Flaum M. · Napoulos P, “Correlational Studies of the Scale for the Assessment of Negative Symptoms and the Scale for the Assessment of Positive Symptoms.” *Psychopathology* 1995 ; 28 : 7–17
9. Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U., “Cannabis and Schizophrenia. A Longitudinal Study of Swedish Conscripts.” *Lancet.* 1987 ; 2 :1483-6.
10. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt T, “Cannabis Use in Adolescence and Risk for Adult Psychosis.” *BMJ.* 2002 ; 325 : 1212–1213.
11. Baddeley A.D., Hitch G.J. Working memory. In: Bower G.A. (Ed.): *Recent advances in learning and motivation.* New York, NY: Academic Press. 1974 : 47-90.
12. Baddeley A.D., *La mémoire humaine: théorie et pratique.* Grenoble, Presses universitaires de Grenoble ; 1993.
13. Benedict R, Schretlen D, Groninger L, Brandt J, “Hopkins Verbal Learning Test?” *The Clinical Neuropsychologist*, 1998 ; 12 : 43-55
14. Berding G, Schneider U, Gielow P, Buchert R, Donnerstag F, Brandau W, Knapp W, Emrich H, Müller-Vahl K, “Feasibility of Central Cannabinoid CB1 Receptor Imaging with [124I]AM281 PET Demonstrated in a Schizophrenic Patient.”, *Psychiatry Res.* 2006 ; 147 : 249-56.
15. Best AR, Regehr WG., “Serotonin Evokes Endocannabinoid Release and Retrogradely Suppresses Excitatory Synapses.” *J Neurosci.* 2008 ; 28 : 6508-15.
16. Bhattacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P, Martin-Santos R, Borgwardt S, Winton-Brown T, Nosarti C, O' Carroll CM, Seal M, Allen P, Mehta MA, Stone JM, Tunstall N, Giampietro V, Kapur S, Murray RM, Zuardi AW, Crippa JA, Atakan Z, McGuire PK , “Opposite Effects of Delta-9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Human Brain Function and Psychopathology.” *Neuropsychopharmacology.* 2010 ; 35 :764-74.
17. Bioque M, Cabrera B, García-Bueno B, Mac-Dowell KS, Torrent C, Saiz PA, Parellada M, González-Pinto A, Lobo A, Leza JC, Bernardo M, “Dysregulated Peripheral Endocannabinoid System Signaling Is Associated with Cognitive Deficits in First-Episode Psychosis.” *J Psychiatr Res.* 2016 ; 75 : 14-21.
18. Bisogno T, Hanus L, De Petrocellis L, Tchilibon S, Ponde DE, Brandi I, Moriello AS, Davis JB, Mechoulam R, Di Marzo V., “Molecular Targets for Cannabidiol and Its Synthetic Analogues.” *Br J Pharmacol.* 2001 ; 134 : 845-52.

19. Böcker KB, Hunault CC, Gerritsen J, Kruidenier M, Mensinga TT, Kenemans JL , “Cannabinoid Modulations of Resting State EEG Theta Power and Working Memory Are Correlated in Humans.” *J Cogn Neurosci*. 2010 ; 22 :1906-16.
20. Boggs DL, Kelly DL, McMahon RP, Gold JM, Gorelick DA, Linthicum J, Conley RR, Liu F, Waltz J, Huestis MA, Buchanan R, “Rimonabant for Neurocognition in Schizophrenia.” *Schizophr Res*. 2012 ; 134 :207-10.
21. Bora E, Murray RM, “Meta-Analysis of Cognitive Deficits in Ultra-High Risk to Psychosis and First-Episode Psychosis.” *Schizophr Bull*. 2014 ; 40 :744-55.
22. Bossong MG, Jager G, Bhattacharyya S, Allen P, “Acute and Non-Acute Effects of Cannabis on Human Memory Function.” *Curr Pharm Des*. 2014 ; 20 :2114-25.
23. Bossong MG, Jansma JM, Bhattacharyya S, Ramsey NF, “Role of the Endocannabinoid System in Brain Functions Relevant for Schizophrenia: An Overview of Human Challenge Studies with Cannabis or  $\Delta$ 9-Tetrahydrocannabinol (THC).” *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014 ; 52 : 53-69.
24. Bossong MG, Jansma JM, van Hell HH, Jager G, Kahn RS, Ramsey NF, “Default Mode Network in the Effects of  $\Delta$ 9-Tetrahydrocannabinol (THC) on Human Executive Function.” *PLoS One*. 2013 ; 8 :e70074.
25. Botero S, Muñoz CC, Ocampo MV, Escobar M, Rangel A, Quintero C, Marín C, Jaramillo LE, Sánchez R, Rodríguez-Losada J, Beltrán D, Ospina J, Palacio C, Arango JC, Aguirre-Acevedo DC, Páez AL, Valencia AV, García J, “Verbal Working Memory in Individuals with Schizophrenia and Their First Degree Relatives.” *Actas Esp Psiquiatr*. 2013 ; 41 : 106-14.
26. Brown JA, Horváth S, Garbett KA, Schmidt MJ, Everheart M, Gellért L, Ebert P, Mirnics K, “The Role of Cannabinoid 1 Receptor Expressing Interneurons in Behavior.” *Neurobiol Dis*. 2014 ; 63 : 210-21.
27. Brown SP, Brenowitz SD, Regehr WG , “Brief Presynaptic Bursts Evoke Synapse-Specific Retrograde Inhibition Mediated by Endogenous Cannabinoids.” *Nat Neurosci*. 2003 ; 6 :1048-57.
28. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL., “The Brain’s Default Network.” *Ann N Y Acad Sci*. 2008 ; 1124 : 1-38.
29. Cannon TD, Gasperoni TL, van Erp TG, Rosso IM, “Quantitative Neural Indicators of Liability to Schizophrenia.” *Am J Med Genet*. 2001 ; 105 :16-9.
30. Caterina MJ, Julius D, “The Vanilloid Receptor.” *Annu Rev Neurosci*. 2001 ; 24 : 487-517.
31. Ceccarini J, “Increased Ventral Striatal CB1 Receptor Binding Is Related to Negative Symptoms in Drug-Free Patients with Schizophrenia.” *Tijdschr Psychiatr*. 2014 ; 56 :129-30.
32. Centonze D, Battistini L, Maccarrone M. , “The Endocannabinoid System in Peripheral Lymphocytes as a Mirror of Neuroinflammatory Diseases.” *Curr Pharm Des*. 2008 ; 14 :2370-42.
33. Chan RC, Chen EY, Law CW. , “Specific Executive Dysfunction in Patients with First-Episode Medication-Naïve Schizophrenia,” *Schizophr Res*. 2006 ; 82 :51-64.
34. Charrier N, Chevreur K, Durand-Zaleski I “Le coût de la schizophrénie.”, Unité de Recherche Clinique en Economie de la Santé d’Ile de France, 2009.
35. Chavarría-Siles I, Contreras-Rojas J, Hare E, Walss-Bass C, Quezada P, Dassori A, Contreras S, Medina R, Ramírez M, Salazar R, Raventos H, Escamilla MA, “Cannabinoid Receptor 1 Gene (CNR1) and Susceptibility to a Quantitative Phenotype for Hebephrenic Schizophrenia.” *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008 ; 147 : 279-84.

36. Chávez AE, Chiu CQ, Castillo PE, “TRPV1 Activation by Endogenous Anandamide Triggers Postsynaptic Long-Term Depression in Dentate Gyrus.” *Nat Neurosci.* 2010 ; 13 : 1511-8.
37. Chen K, Ratzliff A, Hilgenberg L, Gulyás A, Freund TF, Smith M, Dinh TP, Piomelli D, Mackie K, Soltesz I, “Long-Term Plasticity of Endocannabinoid Signaling Induced by Developmental Febrile Seizures.” *Neuron.* 2003 ; 39 : 599-611.
38. Chen WJ, Faraone SV, “Sustained Attention Deficits as Markers of Genetic Susceptibility to Schizophrenia.” *Am J Med Genet.* 2000 ; 97 : 52-7.
39. Cohen M, Solowij N, Carr V, “Cannabis, Cannabinoids and Schizophrenia.” *Aust N Z J Psychiatry.* 2008 ; 42 : 357-68.
40. Cohen NJ, Squire LR, “Preserved Learning and Retention of Pattern-Analyzing Skill in Amnesia.” *Science.* 1980 ; 210 : 207-10.
41. Cornblatt BA, Keilp JG, “Impaired Attention, Genetics, and the Pathophysiology of Schizophrenia.” *Schizophr Bull.* 1994 ; 20 : 31-46.
42. Costa M, Squassina A, Congiu D, Chillotti C, Niola P, Galderisi S, Pistis M, Del Zompo M, “Investigation of Endocannabinoid System Genes Suggests Association between Peroxisome Proliferator Activator Receptor- $\alpha$  Gene (PPARA) and Schizophrenia.” 2013 ; 23, 749–759.
43. Dalery J, Amato T, Saoud M, Pathologies schizophréniques, Médecine Sciences Publications, 2012, 156-159.
44. Dalton VS, Long LE, Shannon Weickert C, Zavitsanou K, “Paranoid Schizophrenia Is Characterized by Increased CB1 Receptor Binding in the Dorsolateral Prefrontal Cortex.” *Neuropsychopharmacology.* 2011 ; 36 : 1620–1630.
45. Danion J.M., Cuervo C., Piolino P., Huron C., Riutort M., Peretti C.S., Conscious recollection in autobiographical memory: an investigation in schizophrenia. *Conscious Cogn.* 2005 ; 14 : 535-547.
46. Danion JM, Huron C, Vidailhet P, Berna F, “Functional Mechanisms of Episodic Memory Impairment in Schizophrenia.” *Can J Psychiatry.* 2007 ; 52 : 693-701.
47. Danion JM, Meulemans T, Kauffmann-Muller F, Vermaat H, “Intact Implicit Learning in Schizophrenia.” *Am J Psychiatry.* 2001 ; 158 : 944-8.
48. Danion JM, Rizzo L, Bruant A, “Functional Mechanisms Underlying Impaired Recognition Memory and Conscious Awareness in Patients with Schizophrenia.” *Arch Gen Psychiatry.* 1999 ; 56 : 639-44.
49. De Marchi N, De Petrocellis L, Orlando P, Daniele F, Fezza F, Di Marzo V, “Endocannabinoid Signalling in the Blood of Patients with Schizophrenia,” *Lipids Health Dis.* 2003 ; 19 : 2-5.
50. De Petrocellis L, Ligresti A, Moriello AS, Allarà M, Bisogno T, Petrosino S, Stott CG, Di Marzo V, “Effects of Cannabinoids and Cannabinoid-Enriched Cannabis Extracts on TRP Channels and Endocannabinoid Metabolic Enzymes.” *Br J Pharmacol.* 2011 ; 163 : 1479-94.
51. Dean B, Sundram S, Bradbury R, Scarr E, Copolov D, “Studies on [3H]CP-55940 Binding in the Human Central Nervous System.” *Neuroscience.* 2001;103 : 9-15.
52. Di Forti M, Iyegbe C, Sallis H, Kolliakou A, Falcone MA, Paparelli A, Sirianni M, La Cascia C, Stilo SA, Marques TR, Handley R, Mondelli V, Dazzan P, Pariante C, David AS, Morgan C, Powell J, Murray RM, “Confirmation That the AKT1 (rs2494732) Genotype Influences the Risk of Psychosis in Cannabis Users.” *Biol Psychiatry.* 2012 ; 72 : 811-6.
53. Di Forti M, Morgan C, Dazzan P, Pariante C, Mondelli V, Marques TR, Handley R, Luzi S, Russo M, Paparelli A, Butt A, Stilo SA, Wiffen B, Powell J, Murray RM,

- “High-Potency Cannabis and the Risk of Psychosis.” *Br J Psychiatry*. 2009 ; 195 : 488-91.
54. Di Forti M, Sallis H, Allegri F, Trotta A, Ferraro L, Stilo SA, Marconi A, La Cascia C, Reis Marques T, Pariante C, Dazzan P, Mondelli V, Paparelli A, Kolliakou A, Prata D, Gaughran F, David AS, Morgan C, Stahl D, Khondoker M, MacCabe JH, Murray RM, “Daily Use, Especially of High-Potency Cannabis, Drives the Earlier Onset of Psychosis in Cannabis Users.” *Schizophr Bull*. 2014 ; 40 : 1509-17.
  55. Di Marzo V, De Petrocellis L, Fezza F, Ligresti A, Bisogno T, “Anandamide Receptors.” *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2002 ; 66 : 377-91.
  56. Di Marzo V, Maccarrone M, “FAAH and Anandamide.” *Trends Pharmacol Sci*. 2008 ; 29 : 229-33.
  57. Dinu IR, Popa S, Bîcu M, Moța E, Moța M, “The Implication of CNR1 Gene’s Polymorphisms in the Modulation of Endocannabinoid System Effects.” *Rom J Intern Med*. 2009 ; 47 : 9-18.
  58. Doughty OJ1, Done DJ, “Is Semantic Memory Impaired in Schizophrenia?” *Cogn Neuropsychiatry*. 2009 ; 14 : 473-509.
  59. Egan MF, Goldberg TE, Gscheidle T, Weirich M, Bigelow LB, Weinberger DR, “Relative Risk of Attention Deficits in Siblings of Patients with Schizophrenia.” *Am J Psychiatry*. 2000 ; 157 : 1309-16.
  60. Eggen SM, Hashimoto T, Lewis DA, “Reduced Cortical Cannabinoid 1 Receptor Messenger RNA and Protein Expression in Schizophrenia.” *Arch Gen Psychiatry*. 2008 ; 65 : 772-84.
  61. Eggen SM, Lazarus MS, Stoyak SR, Volk DW, Glausier JR, Huang ZJ, Lewis DA, “Cortical Glutamic Acid Decarboxylase 67 Deficiency Results in Lower Cannabinoid 1 Receptor Messenger RNA Expression.” *Biol Psychiatry*. 2012 ; 71: 114-9.
  62. Ehlers CL, Slutske WS, Lind PA, Wilhelmsen KC, “Association between Single Nucleotide Polymorphisms in the Cannabinoid Receptor Gene (CNR1) and Impulsivity in Southwest California Indians.” *Twin Res Hum Genet*. 2007 ; 10 : 805-11.
  63. Elissalde S.N., Mazzola-Pomietto P., Viglianese N., Correard N., Fakra E., Azorin J.M., Schizophrénie, fonctions exécutives et mémoires. *L’Encéphale*. 2011; 37 (Sup 2) : S95-S99.
  64. Elvevåg B, Weickert T, Wechsler M, Coppola R, Weinberger DR, Goldberg TE, “An Investigation of the Integrity of Semantic Boundaries in Schizophrenia.” *Schizophr Res*. 2002 ; 53 : 187-98.
  65. Englund A, Morrison PD, Nottage J, Hague D, Kane F, Bonaccorso S, Stone JM, Reichenberg A, Brenneisen R, Holt D, Feilding A, Walker L, Murray RM, Kapur S, “Cannabidiol Inhibits THC-Elicited Paranoid Symptoms and Hippocampal-Dependent Memory Impairment.” *J Psychopharmacol*. 2013 ; 27 : 19-27.
  66. Eustache F., Desgranges B., Vers un modèle unifié de la mémoire. *Cerveau&psycho*. 2008 ; 28 : 1-9.
  67. Feinstein A, Goldberg TE, Nowlin B, Weinberger DR, “Types and Characteristics of Remote Memory Impairment in Schizophrenia.” *Schizophr Res*. 1998 ; 30 : 155-63.
  68. Ferrer B, Asbrock N, Kathuria S, Piomelli D, Giuffrida A, “Effects of Levodopa on Endocannabinoid Levels in Rat Basal Ganglia.” *Eur J Neurosci*. 2003 ; 18 : 1607-14.
  69. Ferretjans R, de Campos SM, Ribeiro-Santos R, Guimarães FC, de Oliveira K, Cardoso AC, Araújo MS, Teixeira-Carvalho A, Martins-Filho OA, Teixeira AL, Salgado JV, “Cognitive Performance and Peripheral Endocannabinoid System Receptor Expression in Schizophrenia.” *Schizophr Res*. 2014 ; 156 : 254-60.

70. Feve B, "Antagonistes Des Récepteurs CB1 Des Endocannabinoïdes : Quels Arguments Pour Des Effets Favorables Indépendants de La Seule Réduction Pondérale ?" *Métabolismes Hormones Diabète et Nutrition*, 2008 :109-115.
71. Fioravanti M, Bianchi V, Cinti ME, "Cognitive Deficits in Schizophrenia." *BMC Psychiatry*. 2012 ; 12 : 64.
72. Fioravanti M, Carlone O, Vitale B, Cinti ME, Clare L, "A Meta-Analysis of Cognitive Deficits in Adults with a Diagnosis of Schizophrenia." *Neuropsychol Rev*. 2005 ; 15 : 73-95.
73. Forbes NF, Carrick LA, McIntosh AM, Lawrie SM, "Working Memory in Schizophrenia." *Psychol Med*. 2009 Jun ; 39 : 889-905.
74. Freeman D, Pugh K, Green C, Valmaggia L, Dunn G, Garety P, "A Measure of State Persecutory Ideation for Experimental Studies." *J Nerv Ment Dis*. 2007 ; 195 : 781-4.
75. Frith CD, "The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia.", 2008, *Essays in Cognitive Neuropsychology*.
76. Gerdeman GL, Ronesi J, Lovinger DM, "Postsynaptic Endocannabinoid Release Is Critical to Long-Term Depression in the Striatum." *Nat Neurosci*. 2002 May ; 5 : 446-51.
77. Giuffrida A, Leweke FM, Gerth CW, Schreiber D, Koethe D, Faulhaber J, Klosterkötter J, Piomelli D, "Cerebrospinal Anandamide Levels Are Elevated in Acute Schizophrenia and Are Inversely Correlated with Psychotic Symptoms." *Neuropsychopharmacology*. 2004 ; 29 : 2108-14.
78. Giuffrida A, Parsons LH, Kerr TM, Rodríguez de Fonseca F, Navarro M, Piomelli D, "Dopamine Activation of Endogenous Cannabinoid Signaling in Dorsal Striatum." *Nat Neurosci*. 1999 ; 2 : 358-63.
79. Gladkevich A, Kauffman HF, Korf J, "Lymphocytes as a Neural Probe." *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004 ; 28 : 559-76.
80. Gold JM, Randolph C, Carpenter CJ, Goldberg TE, Weinberger DR, "Forms of Memory Failure in Schizophrenia." *J Abnorm Psychol*. 1992 ; 101 : 487-94.
81. Goldman-Rakic PS, "Working Memory Dysfunction in Schizophrenia." *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994 ; 6 : 348-57
82. Gooding DC, Tallent KA, "Nonverbal Working Memory Deficits in Schizophrenia Patients." *Schizophr Res*. 2004 ; 68 : 189-201.
83. Grueter BA, Brasnjo G, Malenka RC, "Postsynaptic TRPV1 Triggers Cell Type-Specific Long-Term Depression in the Nucleus Accumbens." *Nat Neurosci*. 2010 ; 13 :1519-25.
84. Guy W, "Clinical Global Impression (CGI)." *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. 1976.
85. Haj-Dahmane S, Shen RY., "The Wake-Promoting Peptide Orexin-B Inhibits Glutamatergic Transmission to Dorsal Raphe Nucleus Serotonin Neurons through Retrograde Endocannabinoid Signaling." *J Neurosci*. 2005 ; 25 : 896-905.
86. Hallak JE, Machado-de-Sousa JP, Crippa JA, Sanches RF, Trzesniak C, Chaves C, Bernardo SA, Regalo SC, Zuardi AW, "Performance of Schizophrenic Patients in the Stroop Color Word Test and Electrodermal Responsiveness after Acute Administration of Cannabidiol (CBD)." *Rev Bras Psiquiatr*. 2010 ; 32 : 56-61.
87. Harvey PD, Palmer BW, Heaton RK, Mohamed S, Kennedy J, Brickman A, "Stability of Cognitive Performance in Older Patients with Schizophrenia." *Am J Psychiatry*. 2005 ; 162 : 110-7.
88. Hashimoto Y, Ohno-Shosaku T, Kano M, "Ca(2+)-Assisted Receptor-Driven Endocannabinoid Release." *Curr Opin Neurobiol*. 2007 ; 17 : 360-5.

89. Heaton RK, Gladsjo JA, Palmer BW, Kuck J, Marcotte TD, Jeste DV, "Stability and Course of Neuropsychological Deficits in Schizophrenia." *Arch Gen Psychiatry*. 2001 ; 58 : 24-32.
90. Heifets BD, Castillo PE, "Endocannabinoid Signaling and Long-Term Synaptic Plasticity." *Annu Rev Physiol*. 2009 ; 71 : 283-306.
91. Heinrichs RW, Zakzanis KK, "Neurocognitive Deficit in Schizophrenia." *Neuropsychology*. 1998 ; 12 : 426-45.
92. Herkenham M, "Cannabinoid Receptor Localization Brain." *Ann N Y Acad Sci*. 1992 ; 654 : 19-32.
93. Hillard CJ, Weinlander KM, Stuhr KL, "Contributions of Endocannabinoid Signaling to Psychiatric Disorders in Humans." *Neuroscience*. 2012 ; 204 : 207-29.
94. Hirasawa M, Schwab Y, Natah S, Hillard CJ, Mackie K, Sharkey KA, Pittman QJ, "Dendritically Released Transmitters Cooperate via Autocrine and Retrograde Actions to Inhibit Afferent Excitation in Rat Brain." *J Physiol*. 2004 ; 559 : 611-24.
95. Hirvonen J, Zanotti-Fregonara P, Umhau JC, George DT, Rallis-Frutos D, Lyoo CH, Li CT, Hines CS, Sun H, Terry GE, Morse C, Zoghbi SS, Pike VW, Innis RB, Heilig M, "Reduced Cannabinoid CB1 Receptor Binding in Alcohol Dependence Measured with Positron Emission Tomography." *Mol Psychiatry*. 2013 ; 18 : 916-21.
96. Hofer A, Weiss EM, Golaszewski SM, Siedentopf CM, Brinkhoff C, Kremser C, Felber S, Fleischhacker WW, "An FMRI Study of Episodic Encoding and Recognition of Words in Patients with Schizophrenia in Remission." *Am J Psychiatry*. 2003 ; 160 : 911-8.
97. Hoff AL, Svetina C, Shields G, Stewart J, DeLisi LE, "Ten Year Longitudinal Study of Neuropsychological Functioning Subsequent to a First Episode of Schizophrenia." *Schizophr Res*. 2005 ; 78 : 27-34.
98. Hutton SB, Puri BK, Duncan LJ, Robbins TW, Barnes TR, Joyce EM, "Executive Function in First Episode Schizophrenia." *Psychol Med*. 1998 ; 28 : 463-73.
99. Ilan AB, Smith ME, Gevins A, "Effects of Marijuana on Neurophysiological Signals of Working and Episodic Memory." *Psychopharmacology (Berl)*. 2004 ; 176 : 214-22.
100. Iseger TA, Bossong MG, "A Systematic Review of the Antipsychotic Properties of Cannabidiol in Humans." *Schizophr Res*. 2015 ; 162 : 153-61.
101. Jahn T, Pitschel-Walz G, Gsottschneider A, Froböse T, Kraemer S, Bäuml J, "Neurocognitive Prediction of Illness Knowledge after Psychoeducation in Schizophrenia." *Psychol Med*. 2011 ; 41 : 533-44.
102. Jahshan C, Heaton RK, Golshan S, Cadenhead KS, "Course of Neurocognitive Deficits in the Prodrome and First Episode of Schizophrenia." *Neuropsychology*. 2010 ; 24 : 109-20.
103. Jenko KJ, Hirvonen J, Henter ID, Anderson KB, Zoghbi SS, Hyde TM, Deep-Soboslay A, Innis RB, Kleinman JE, "Binding of a Tritiated Inverse Agonist to Cannabinoid CB1 Receptors Is Increased in Patients with Schizophrenia." *Schizophr Res*. 2012 ; 141 : 185-8.
104. Joelle Desfossés, "Étude Du Système Endocannabinoïde et Ses Implications Dans La Schizophrénie."
105. Jones SH, Thornicroft G, Coffey M, Dunn G, "A Brief Mental Health Outcome Scale-Reliability and Validity of the Global Assessment of Functioning (GAF)." *Br J Psychiatry*. 1995 ; 166 : 654-9.
106. Joyce EM, Collinson SL, Crichton P, "Verbal Fluency in Schizophrenia." *Psychol Med*. 1996 ; 26 : 39-49.
107. Kano M, "Control of Synaptic Function by Endocannabinoid-Mediated Retrograde Signaling." *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2014 ; 90 : 235-50.

108. Katona I, Urbán GM, Wallace M, Ledent C, Jung KM, Piomelli D, Mackie K, Freund TF, "Molecular Composition of the Endocannabinoid System at Glutamatergic Synapses." *J Neurosci.* 2006 ; 26 : 5628-37.
109. Kay, S.R., Fiszbein, A. and Opler, L.A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987 ; 13 : 261-276.
110. Khandaker GM, Barnett JH, White IR, Jones PB, "A Quantitative Meta-Analysis of Population-Based Studies of Premorbid Intelligence and Schizophrenia." *Schizophr Res.* 2011 ; 132 : 220-7.
111. Kim J, Isokawa M, Ledent C, Alger BE, "Activation of Muscarinic Acetylcholine Receptors Enhances the Release of Endogenous Cannabinoids in the Hippocampus." *J Neurosci.* 2002 ; 22 : 10182-91.
112. Kim KR, Park JY, Song DH, Koo HK, An SK, "Neurocognitive Performance in Subjects at Ultrahigh Risk for Schizophrenia." *Compr Psychiatry.* 2011 ; 52 : 33-40.
113. Koethe D, Giuffrida A, Schreiber D, Hellmich M, Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Klosterkötter J, Piomelli D, Leweke FM, "Anandamide Elevation in Cerebrospinal Fluid in Initial Prodromal States of Psychosis." *Br J Psychiatry.* 2009 ; 194 : 371-2.
114. Kovasznay B, Fleischer J, Tanenberg-Karant M, Jandorf L, Miller AD, Bromet E, "Substance Use Disorder and the Early Course of Illness in Schizophrenia and Affective Psychosis." *Schizophr Bull.* 1997 ; 23 : 195-201.
115. Krebs MO, "Schizophrénie." , 2014, Site internet de l'Inserm.
116. Krebs MO, Morvan Y2, Jay T3, Gaillard R1, Kebir O1, "Psychotomimetic Effects at Initiation of Cannabis Use Are Associated with Cannabinoid Receptor 1 (CNR1) Variants in Healthy Students." *Mol Psychiatry.* 2014 ; 19 : 402-3.
117. Lazenka MF, Selley DE, Sim-Selley LJ, "Brain Regional Differences in CB1 Receptor Adaptation and Regulation of Transcription." *Life Sci.* 2013 ; 92 : 446-52.
118. Le Roy V., Le problème du Binding ou de l'intégration des informations dans la schizophrénie. In: Prouteau A. (Ed.) *Neuropsychologie clinique de la schizophrénie.* Paris, Dunod. 2011: 23-54.
119. Lee J, Park S, "Working Memory Impairments in Schizophrenia." *J Abnorm Psychol.* 2005 ; 114 : 599-611.
120. Leiderman EA, Strejilevich SA, "Visuospatial Deficits in Schizophrenia." *Schizophr Res.* 2004 ; 68 : 217-23.
121. Lerner TN, Kreitzer AC, "RGS4 Is Required for Dopaminergic Control of Striatal LTD and Susceptibility to Parkinsonian Motor Deficits." *Neuron.* 2012 ; 73 : 347-59.
122. Leweke FM, Giuffrida A, Koethe D, Schreiber D, Nolden BM, Kranaster L, Neatby MA, Schneider M, Gerth CW, Hellmich M, Klosterkötter J, Piomelli D, "Anandamide Levels in Cerebrospinal Fluid of First-Episode Schizophrenic Patients." *Schizophr Res.* 2007 ; 94 : 29-36.
123. Leweke FM, Giuffrida A, Wurster U, Emrich HM, Piomelli D, "Elevated Endogenous Cannabinoids in Schizophrenia." *Neuroreport.* 1999 ; 10 : 1665-9.
124. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, Klosterkötter J, Hellmich M, Koethe D, "Cannabidiol Enhances Anandamide Signaling and Alleviates Psychotic Symptoms of Schizophrenia," *Transl Psychiatry.* 2012 ; 20.
125. Lewis CM, Levinson DF, Wise LH, DeLisi LE, Straub RE, Hovatta I, Williams NM, Schwab SG, Pulver AE, Faraone SV, Brzustowicz LM, Kaufmann CA, Garver DL, Gurling HM, Lindholm E, Coon H, Moises HW, Byerley W, Shaw SH, Mesen A, Sherrington R, O'Neill FA, Walsh D, Kendler KS, Ekelund J, Paunio T, Lönngqvist J, Peltonen L, O'Donovan MC, Owen MJ, Wildenauer DB, Maier W, Nestadt G, Blouin JL, Antonarakis SE, Mowry BJ, Silverman JM, Crowe RR, Cloninger CR, Tsuang MT, Malaspina D, Harkavy-Friedman JM, Svrakic DM, Bassett AS, Holcomb J, Kalsi G,

- McQuillin A, Brynjolfson J, Sigmundsson T, Petursson H, Jazin E, Zoëga T, Helgason T, “Genome Scan Meta-Analysis of Schizophrenia and Bipolar Disorder, Part II.” *Am J Hum Genet.* 2003 ; 73 : 34-48.
- 126.Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME, “Cannabis Abuse and the Course of Recent-Onset Schizophrenic Disorders.” *Arch Gen Psychiatry.* 1994 ; 51 : 273-9.
- 127.Maccarrone M, Rossi S, Bari M, De Chiara V, Fezza F, Musella A, Gasperi V, Prosperetti C, Bernardi G, Finazzi-Agrò A, Cravatt BF, Centonze D, “Anandamide Inhibits Metabolism and Physiological Actions of 2-Arachidonoylglycerol in the Striatum.” *Nat Neurosci.* 2008 ; 11 : 152-9.
- 128.Maejima T, Hashimoto K, Yoshida T, Aiba A, Kano M, “Presynaptic Inhibition Caused by Retrograde Signal from Metabotropic Glutamate to Cannabinoid Receptors.” *Neuron.* 2001 ; 31 : 463-75.
- 129.Maejima T, Oka S, Hashimoto Y, Ohno-Shosaku T, Aiba A, Wu D, Waku K, Sugiura T, Kano M, “Synaptically Driven Endocannabinoid Release Requires Ca<sup>2+</sup>-Assisted Metabotropic Glutamate Receptor Subtype 1 to Phospholipase C $\beta$ 4 Signaling Cascade in the Cerebellum.” *J Neurosci.* 2005 ; 25 : 6826-35.
- 130.Marcezewski P, Van Der Linden M, Laroi F, “Further Investigation of the Supervisory Attentional System in Schizophrenia: Planning, Inhibition and Rule Abstraction.” *Cognitive Neuropsychiatry.* 2001 ; 6 , 175-192.
- 131.Marsicano G, Wotjak CT, Azad SC, Bisogno T, Rammes G, Cascio MG, Hermann H, Tang J, Hofmann C, Zieglgänsberger W, Di Marzo V, Lutz B, “The Endogenous Cannabinoid System Controls Extinction of Aversive Memory.” *Nature.* 2002 ; 418 : 530-4.
- 132.Martínez-Gras I, Hoenicka J, Ponce G, Rodríguez-Jiménez R, Jiménez-Arriero MA, Pérez-Hernandez E, Ampuero I, Ramos-Atance JA, Palomo T, Rubio G, “(AAT)n Repeat in the Cannabinoid Receptor Gene, CNR1.” *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2006 ; 256 : 437-41.
- 133.McKenna PJ, Tamlyn D, Lund CE, Mortimer AM, Hammond S, Baddeley AD, “Amnesic Syndrome in Schizophrenia.” *Psychol Med.* 1990 ; 20 : 967-72.
- 134.Miller TJ, McGlashan TH, Woods SW, Stein K, Driesen N, Corcoran CM, Hoffman R, Davidson L, Symptom assessment in schizophrenic prodromal states, *Psychiatr Q.* 1999 ; 70 : 273-87.
- 135.Moghaddam B, Javitt D, “From Revolution to Evolution.” *Neuropsychopharmacology.* 2012 ; 37 : 4-15.
- 136.Morgan CJ, Curran HV, “Effects of Cannabidiol on Schizophrenia-like Symptoms in People Who Use Cannabis.” *Br J Psychiatry.* 2008 ; 192 : 306-7.
- 137.Morgan CJ, Gardener C, Schafer G, Swan S, Demarchi C, Freeman TP, Warrington P, Rupasinghe I, Ramoutar A, Tan N, Wingham G, Lewis S, Curran HV, “Sub-Chronic Impact of Cannabinoids in Street Cannabis on Cognition, Psychotic-like Symptoms and Psychological Well-Being.” *Psychol Med.* 2012 ; 42 : 391-400.
- 138.Morgan CJ, Schafer G, Freeman TP, Curran HV, “Impact of Cannabidiol on the Acute Memory and Psychotomimetic Effects of Smoked Cannabis.” *Br J Psychiatry.* 2010 ; 197 : 285-90.
- 139.Moritz S, Lambert M, Andresen B, Böthern A, Naber D, Krausz M, “Subjective Cognitive Dysfunction in First-Episode and Chronic Schizophrenic Patients.” *Compr Psychiatry.* 2001 ; 42 : 213-6.
- 140.Morris RG, Rushe T, Woodruffe PW, Murray RM, “Problem Solving in Schizophrenia.” *Schizophr Res.* 1995 ; 14 : 235-46.

141. Muguruza C, Lehtonen M, Aaltonen N, Morentin B, Meana JJ, Callado LF, Quantification of endocannabinoids in postmortem brain of schizophrenic subjects. *Schizophr Res.* 2013 ; 148 : 145-50.
142. Nathaniel-James DA, Brown R, Ron MA, "Memory Impairment in Schizophrenia." *Schizophr Res.* 1996 ; 21 : 85-96.
143. Newell KA, Deng C, Huang XF, "Increased Cannabinoid Receptor Density in the Posterior Cingulate Cortex in Schizophrenia." *Exp Brain Res.* 2006 ; 172 : 556-60.
144. Nieuwenstein MR, Aleman A, de Haan EH, "Relationship between Symptom Dimensions and Neurocognitive Functioning in Schizophrenia." *J Psychiatr Res.* 2001 ; 35 : 119-25.
145. Norman D, Shallice T, "Attention to Action: Willed and Automatic Control of Behavior." In R. Davidson, R. Schwartz & D. Shapiro (eds.), *Consciousness and Self-Regulation: Advances in Research and Theory IV.* Plenum Press (1986)
146. Ohno-Shosaku T, Hashimoto-dani Y, Ano M, Takeda S, Tsubokawa H, Kano M, "Endocannabinoid Signalling Triggered by NMDA Receptor-Mediated Calcium Entry into Rat Hippocampal Neurons." *J Physiol.* 2007 ; 584 : 407-18.
147. Ohno-Shosaku T, Kano M, "Endocannabinoid-Mediated Retrograde Modulation of Synaptic Transmission." *Curr Opin Neurobiol.* 2014 ; 29 : 1-8.
148. Okahisa Y, Kodama M, Takaki M, Inada T, Uchimura N, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Ujike H, "Association Study of Two Cannabinoid Receptor Genes, CNR1 and CNR2, with Methamphetamine Dependence." *Curr Neuropharmacol.* 2011 ; 9 : 183-9.
149. Okamoto Y, Wang J, Morishita J, Ueda N, "Biosynthetic Pathways of the Endocannabinoid Anandamide." *Chem Biodivers.* 2007 ; 4 : 1842-57.
150. Onwuameze OE, Nam KW, Epping EA, Wassink TH, Ziebell S, Andreasen NC, Ho BC, "MAPK14 and CNR1 Gene Variant Interactions." *Psychol Med.* 2013 ; 43 : 619-31.
151. Overall JE, Gorham DR, "The Brief Psychiatric Rating Scale." *Psychological Reports,* 1962 ; 10 : 799-812.
152. Palmer BW, Dawes SE, Heaton RK, "What Do We Know about Neuropsychological Aspects of Schizophrenia?" *Neuropsychol Rev.* 2009 ; 19 : 365-84.
153. Palmer BW, Heaton RK, Paulsen JS, Kuck J, Braff D, Harris MJ, Zisook S, Jeste DV, "Is It Possible to Be Schizophrenic yet Neuropsychologically Normal?" *Neuropsychology.* 1997 ; 11 : 437-46.
154. Park S, Holzman PS, "Schizophrenics Show Spatial Working Memory Deficits." *Arch Gen Psychiatry.* 1992 ; 49 : 975-82.
155. Park S, Holzman PS, Goldman-Rakic PS, "Spatial Working Memory Deficits in the Relatives of Schizophrenic Patients." *Arch Gen Psychiatry.* 1995 ; 52 : 821-8.
156. Péliissier-Alicot A, "Les Cannabinoïdes de Synthèse : épidémiologie, Modalités de Consommations et Effets Cliniques.", *Toxicologie Analytique et Clinique.* 2015 ; 27 : 33-40.
157. Pelletier M, Achim AM, Montoya A, Lal S, Lepage M, "Cognitive and Clinical Moderators of Recognition Memory in Schizophrenia." *Schizophr Res.* 2005 ; 74 : 233-52.
158. Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuoppasalmi K, Isometsä E, Pirkola S, Partonen T, Tuulio-Henriksson A, Hintikka J, Kiesepä T, Härkänen T, Koskinen S, Lönnqvist J, "Lifetime Prevalence of Psychotic and Bipolar I Disorders in a General Population." *Arch Gen Psychiatry.* 2007 ; 64 : 19-28.
159. Pertwee RG, "The Diverse CB1 and CB2 Receptor Pharmacology of Three Plant Cannabinoids." *Br J Pharmacol.* 2008 ; 153 : 199-215.

160. Pijlman FT, Rieger SM, Hoek J, Goldschmidt HM, Niesink RJ, "Strong Increase in Total Delta-THC in Cannabis Preparations Sold in Dutch Coffee Shops." *Addict Biol.* 2005 ; 10 : 171-80.
161. Proietto J, Rissanen A, Harp JB, Erondy N, Yu Q, Suryawanshi S, Jones ME, Johnson-Levonas AO, Heymsfield SB, Kaufman KD, Amatruda JM, "A Clinical Trial Assessing the Safety and Efficacy of the CB1R Inverse Agonist Taranabant in Obese and Overweight Patients." *Int J Obes (Lond).* 2010 ; 34 : 1243-54.
162. Prouteau A., Bilan cognitif dans la schizophrénie: spécificités. In: Prouteau A. (Ed.) *Neuropsychologie clinique de la schizophrénie.* Paris, Dunod. 2011: 101-133.
163. Prouteau A., Verdoux H., Les relations entre cognition et handicap psychique dans la schizophrénie. In: Prouteau A. (Ed.) *Neuropsychologie clinique de la schizophrénie.* Paris, Dunod. 2011: 135-160.
164. Puente N, Cui Y, Lassalle O, Lafourcade M, Georges F, Venance L, Grandes P, Manzoni OJ, "Polymodal Activation of the Endocannabinoid System in the Extended Amygdala." *Nat Neurosci.* 2011 ; 14 : 1542-7.
165. Ragland JD, Gur RC, Raz J, Schroeder L, Kohler CG, Smith RJ, Alavi A, Gur RE, "Effect of Schizophrenia on Frontotemporal Activity during Word Encoding and Recognition." *Am J Psychiatry.* 2001 ; 158 : 1114-25.
166. Raichle ME, Snyder AZ, "A Default Mode of Brain Function." *Neuroimage.* 2007 ; 37 : 1083-90; discussion 1097-9
167. Ranganathan M, "Cannabidiol Treatment of Cognitive Dysfunction in Schizophrenia."
168. Riutort M, Cuervo C, Danion JM, Peretti CS, Salamé P, "Reduced Levels of Specific Autobiographical Memories in Schizophrenia." *Psychiatry Res.* 2003 ; 117 : 35-45.
169. Rizzo L, Danion JM, van der Linden M, Grangé D, "Patients with Schizophrenia Remember That an Event Has Occurred, but Not When." *Br J Psychiatry.* 1996 ; 168 : 427-31.
170. Rolland J and Quiles C, "La Mémoire et La Métamémoire : Contribution à L'analyse et L'évaluation de Ces Concepts Dans La Schizophrénie."
171. Rund BR, "Is Schizophrenia a Neurodegenerative Disorder?" *Nord J Psychiatry.* 2009 ; 63 : 196-201.
172. Salamé P, Burglen F, Danion JM, "Differential Disruptions of Working Memory Components in Schizophrenia in an Object-Location Binding Task Using the Suppression Paradigm." *J Int Neuropsychol Soc.* 2006 ; 12 : 510-8.
173. Salamé P, Danion JM, Peretti S, Cuervo C, "The State of Functioning of Working Memory in Schizophrenia." *Schizophr Res.* 1998 ; 30 : 11-29.
174. Saoud M, d'Amato T, Gutknecht C, Triboulet P, Bertaud JP, Marie-Cardine M, Daléry J, Rochet T, "Neuropsychological Deficit in Siblings Discordant for Schizophrenia." *Schizophr Bull.* 2000 ; 26 : 893-902.
175. Schacht JP, Hutchison KE, Filbey FM, "Associations between Cannabinoid Receptor-1 (CNR1) Variation and Hippocampus and Amygdala Volumes in Heavy Cannabis Users." *Neuropsychopharmacology.* 2012 ; 37 : 2368-76.
176. Schaefer J, Giangrande E, Weinberger DR, Dickinson D, "The Global Cognitive Impairment in Schizophrenia." *Schizophr Res.* 2013 ; 150 : 42-50.
177. Schubart CD, Sommer IE, Fusar-Poli P, de Witte L, Kahn RS, Boks MP, "Cannabidiol as a Potential Treatment for Psychosis." *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014 ; 24 : 51-64.
178. Schubart CD, Sommer IE, van Gastel WA, Goetgebuer RL, Kahn RS, Boks MP, "Cannabis with High Cannabidiol Content Is Associated with Fewer Psychotic Experiences." *Schizophr Res.* 2011 ; 130 : 216-21.
179. Schultze-Lutter F, Addington J, Ruhrmann S, *Schizophrenia Proneness Instrument, Adult Version (SPI-A)*, Giovanni Fioriti Editore, 2007 : 97.

180. Seifert J, Ossege S, Emrich HM, Schneider U, Stuhmann M, “No Association of CNR1 Gene Variations with Susceptibility to Schizophrenia.” *Neurosci Lett.* 2007 ; 426 : 29-33.
181. Semple DM, Ramsden F, McIntosh AM, “Reduced Binocular Depth Inversion in Regular Cannabis Users.” *Pharmacol Biochem Behav.* 2003 ; 75 : 789-93.
182. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC, The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10, *J Clin Psychiatry.* 1998 ; 59 Sup20 : 22-33 ; quiz 34-57.
183. Silver H, Feldman P, Bilker W, Gur RC, “Working Memory Deficit as a Core Neuropsychological Dysfunction in Schizophrenia.” *Am J Psychiatry.* 2003 ; 160 : 1809-16.
184. Sim-Selley LJ, Martin BR, “Effect of Chronic Administration of R-(+)-[2,3-Dihydro-5-Methyl-3-[(morpholinyl)methyl]pyrrolo[1,2,3-De]-1,4-Benzoxazinyl]-(1 Naphthalenyl)methanone Mesylate (WIN55,212-2) or delta(9)-Tetrahydrocannabinol on Cannabinoid Receptor Adaptation in Mice.” *J Pharmacol Exp Ther.* 2002 ; 303 : 36-44.
185. Smart D, Gunthorpe MJ, Jerman JC, Nasir S, Gray J, Muir AI, Chambers JK, Randall AD, Davis JB, “The Endogenous Lipid Anandamide Is a Full Agonist at the Human Vanilloid Receptor (hVR1).” *Br J Pharmacol.* 2000 ; 129 : 227-30.
186. Solowij N, Michie PT, “Cannabis and Cognitive Dysfunction.” *J Psychiatry Neurosci.* 2007 ; 32 : 30-52.
187. Stahl, *Stahl’s Essential Psychopharmacology*, 2013, 4ème Edition, Cambridge University Press.
188. Suárez-Pinilla P, Roiz-Santiañez R, Ortiz-García de la Foz V, Guest PC, Ayesa-Arriola R, Córdova-Palomera A, Tordesillas-Gutierrez D, Crespo-Facorro B, “Brain Structural and Clinical Changes after First Episode Psychosis.” *Psychiatry Res.* 2015 ; 233 : 112-9.
189. Tanimura A, Uchigashima M, Yamazaki M, Uesaka N, Mikuni T, Abe M, Hashimoto K, Watanabe M, Sakimura K, Kano M, “Synapse Type-Independent Degradation of the Endocannabinoid 2-Arachidonoylglycerol after Retrograde Synaptic Suppression,” *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 ; 109 : 12195-200.
190. Thomas P, “Les Antipsychotiques : Les Médicaments Psychotropes.”, 2013, Médecine Sciences Publications (Lavoisier).
191. Tiwari AK, Zai CC, Likhodi O, Voineskos AN, Meltzer HY, Lieberman JA, Potkin SG, Remington G, Müller DJ, Kennedy JL, “Association Study of Cannabinoid Receptor 1 (CNR1) Gene in Tardive Dyskinesia.” *Pharmacogenomics J.* 2012 ; 12 : 260-6.
192. Tong D, He S, Wang L, Jin L, Si P, Cheng X, “Association of Single-Nucleotide Polymorphisms in the Cannabinoid Receptor 2 Gene with Schizophrenia in the Han Chinese Population.” *J Mol Neurosci.* 2013 ; 51 : 454-60.
193. Tulving E. Concepts of human memory. In: Squire LR, Weinberger NM, Lynch G, McGaugh JL. (Eds.) *Memory: Organization and locus of change.* Oxford, University Press 1991: 3-32.
194. Tulving E., Donaldson W., Bower G.H., *Organization of memory.* New York, NY: Academic Press; 1972.
195. Tzavara ET1, Li DL, Moutsimilli L, Bisogno T, Di Marzo V, Phebus LA, Nomikos GG, Giros B, “Endocannabinoids Activate Transient Receptor Potential Vanilloid 1 Receptors to Reduce Hyperdopaminergia-Related Hyperactivity.” *Biol Psychiatry.* 2006 ; 59 : 508-15.

196. Ujike H, Takaki M, Nakata K, Tanaka Y, Takeda T, Kodama M, Fujiwara Y, Sakai A, Kuroda S, "CNR1, Central Cannabinoid Receptor Gene, Associated with Susceptibility to Hebephrenic Schizophrenia," *Mol Psychiatry*. 2002 ; 7 : 515-8.
197. Van Raalten TR, "Practice and the Dynamic Nature of Working Memory.", *The Automatic Brain*. 2009 ; Chapitre 3 : 47-79, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands.
198. Vandevoorde S, Lambert M, "Gros Plan Sur Les Endocannabinoïdes, de Nouveaux Agents Thérapeutiques." *Chimie nouvelle*. 2004 ; 87 : 102-105.
199. Venance L, Maldonado R, Manzoni O, "Le Système Endocannabinoïde Central." *Med Sci (Paris)*. 2004 ; 20 : 45-53.
200. Vianin P., Remédiation cognitive de la schizophrénie. Présentation du programme RECOS. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. 2007 ; 165 : 200-205.
201. Vidailhet P, Cuervo-Lombard Ch , "Mémoire, Mémoires : L'exploration de La Mémoire Autobiographique Dans La Schizophrénie." *Encephale*. 2007 ; 33 : S365-8.
202. Vigano D, Guidali C, Petrosino S, Realini N, Rubino T, Di Marzo V, Parolaro D, "Involvement of the Endocannabinoid System in Phencyclidine-Induced Cognitive Deficits Modelling Schizophrenia." *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009 ; 12 : 599-614.
203. Vita A, Deste G, Barlati S, De Peri L, Giambra A, Poli R, Keefe RS, Sacchetti E, "Interview-Based Assessment of Cognition in Schizophrenia." *Schizophr Res*. 2013 ; 146 : 217-23.
204. Warraich Z, Kleim JA, "Neural Plasticity." *PM R*. 2010 ; 2 (12 Suppl 2) : S208-19.
205. Whitfield-Gabrieli S, Ford JM, "Default Mode Network Activity and Connectivity in Psychopathology." *Annu Rev Clin Psychol*. 2012 ; 8 : 49-76.
206. Wilson RI, Nicoll RA, "Endogenous Cannabinoids Mediate Retrograde Signalling at Hippocampal Synapses." *Nature*. 2001 ; 410 : 588-592.
207. Wong DF, Kuwabara H, Horti AG, Raymond V, Brasic J, Guevara M, Ye W, Dannals RF, Ravert HT, Nandi A, Rahmim A, Ming JE, Grachev I, Roy C, Cascella N, "Quantification of Cerebral Cannabinoid Receptors Subtype 1 (CB1) in Healthy Subjects and Schizophrenia by the Novel PET Radioligand [11C]OMAR." *Neuroimage*. 2010 ; 52 : 1505-13.
208. Woodberry KA, Giuliano AJ, Seidman LJ, "Premorbid IQ in Schizophrenia." *Am J Psychiatry*. 2008 ; 165 : 579-87.
209. Woods SW1, "Chlorpromazine Equivalent Doses for the Newer Atypical Antipsychotics." *J Clin Psychiatry*. 2003 ; 64 : 663-7.
210. Younts TJ, Chevalleyre V, Castillo PE, "CA1 Pyramidal Cell Theta-Burst Firing Triggers Endocannabinoid-Mediated Long-Term Depression at Both Somatic and Dendritic Inhibitory Synapses." *J Neurosci*. 2013 ; 33 : 13743-57.
211. Zammit S, Owen MJ, Evans J, Heron J, Lewis G, "Cannabis, COMT and Psychotic Experiences." *Br J Psychiatry*. 2011 ; 199 : 380-5.
212. Zavitsanou K, Garrick T, Huang XF, "Selective Antagonist [3H]SR141716A Binding to Cannabinoid CB1 Receptors Is Increased in the Anterior Cingulate Cortex in Schizophrenia." *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004 ; 28 : 355-60.
213. Zhang AW, Ishiguro H, Ohtsuki T, Hess J, Carillo F, Walther D, Onaivi ES, Arinami T, Uhl GR, "Human Cannabinoid Receptor 1." *Molecular Psychiatry*. 2004 ; 9 : 916-931.
214. Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, Bhattacharyya S, Atakan Z, Martin-Santos R, McGuire PK, Guimarães FS, "A Critical Review of the Antipsychotic Effects of Cannabidiol." *Curr Pharm Des*. 2012 ; 18 : 5131-40.

215. Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, Pinto JP, Chagas MH, Rodrigues GG, Dursun SM, Tumas V, "Cannabidiol for the Treatment of Psychosis in Parkinson's Disease." *J Psychopharmacol.* 2009 ; 23 : 979-83.
216. Zuardi AW, Hallak JE, Dursun SM, Morais SL, Sanches RF, Musty RE, Crippa JA, "Cannabidiol Monotherapy for Treatment-Resistant Schizophrenia." *J Psychopharmacol.* 2006 ; 20 : 683-6.
217. Zuardi AW, Morais SL, Guimarães FS, Mechoulam R, "Antipsychotic Effect of Cannabidiol." *J Clin Psychiatry.* 1995 ; 56 : 485-6.

## RESUME

L'étude du fonctionnement du système endocannabinoïde dans la schizophrénie est un sujet d'intérêt et pertinent afin de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie et la vulnérabilité des sujets souffrant de schizophrénie au  $\Delta^9$ -Tétrahydrocannabinol (THC).

En effet, l'activation du système endocannabinoïde chez des volontaires sains suite à une consommation de THC met en évidence des altérations cognitives similaires à celles retrouvées chez les sujets souffrant de schizophrénie, portant notamment sur les processus d'encodage et de rappel, la mémoire de travail et les fonctions exécutives.

Ce travail propose, dans une première partie une synthèse des connaissances actuelles portant d'une part sur les altérations cognitives dans la schizophrénie, d'autre part sur les altérations cognitives chez des volontaires sains après consommation de THC. La deuxième partie détaille le fonctionnement du système endocannabinoïde et son implication dans la physiopathologie de la schizophrénie. Ces deux parties conduisent ainsi à questionner l'impact d'un dysfonctionnement du système endocannabinoïde sur les altérations cognitives retrouvées chez les sujets souffrant de schizophrénie. La troisième partie est donc consacrée à une revue de la littérature explorant l'association entre le système endocannabinoïde et les altérations cognitives dans la schizophrénie.

Cette revue de la littérature a permis de mettre en évidence une association directe entre des modifications du système endocannabinoïde et les altérations cognitives de sujets souffrant de schizophrénie.

Cependant, l'implication et les modalités d'impact du système endocannabinoïde sur les altérations cognitives retrouvées chez les sujets souffrant de schizophrénie reste à ce jour peu documentées. De futures études apparaissent d'autant plus nécessaires qu'elles pourraient ouvrir la voie à de nouvelles perspectives thérapeutiques intéressantes, dans l'objectif ultime d'améliorer le pronostic de cette pathologie.