



Construire sa progression en cycle 4 sur le thème du système nerveux

Cycle 4

Édition 2 - 2019 - Thomas Waag

Intentions

Cette ressource a pour objectif de proposer une démarche de construction par l'enseignant, avec un esprit critique, d'une progression en cycle 4 sur le thème du système nerveux.

Corrélations

Niveaux de preuve

Débats

1. Introduction

La ressource a pour but d'expliquer les choix qui ont conduit à sélectionner les études présentées dans les documents élèves proposés. L'objectif est également de mettre en évidence que l'exploitation de certaines ressources peut amener à des constats erronés si les biais des études ne sont pas suffisamment pris en compte.

Par ailleurs le choix des démarches dans les activités est également expliqué.

2. Construction des documents

- Suspensions et rapports anecdotiques d'effets du cannabis sur le comportement : formulation d'hypothèses par les élèves

Une association entre l'usage de cannabis et le développement de psychoses a été suspectée depuis longtemps. En 1235, Ibn Beitar, un physicien arabe a proposé un lien entre la folie et la consommation de "hashish" (Cannabis indica). Au XIXe s., le psychiatre Jacques-Joseph Moreau a décrit les effets psychomimétiques du hashish. De nombreux rapports anecdotiques depuis le XIXe s. (cf. figure 1) décrivent des symptômes psychotiques suite à une intoxication au cannabis. Les symptômes décrits sont la dépersonnalisation, la déréalisation, la paranoïa, les idées de référence, la fuite des idées, la pensée désorganisée, les délires de persécution et mégalomaniques, les hallucinations visuelles et auditives, les problèmes d'attention et de mémoire. Des études statistiques permettent également de suspecter de tels effets du cannabis, comme un rapport indien de 1894 qui a révélé que 222 cas d'individus psychotiques parmi 2 344 dans les asiles en Inde seraient liés à un usage du cannabis. Une étude de 1998 a révélé qu'entre 20 % et 50 % des individus ayant déclaré des problèmes de paranoïa, des délires de persécution ou des hallucinations étaient sous l'influence du cannabis. Des rapports anecdotiques (voir figure 1) permettent aussi d'envisager l'hypothèse d'un lien entre le cannabis et le développement de psychoses.

Les rapports anecdotiques de cas d'altération du comportement suite à l'usage du cannabis sont intéressants pour permettre aux élèves de se faire une première idée des conséquences du cannabis sur le système nerveux et de formuler des hypothèses. Cependant, au lieu de présenter un rapport de ces cas, la projection de témoignages de personnes qui ont réussi à arrêter d'en prendre pourrait être plus éloquent, c'est pourquoi cette solution a été envisagée dans la première partie de la ressource. L'existence de nombreux rapports pourrait toutefois être mentionnée.

Date des rapports	Scientifiques	Constats
1845	Moreau	Des essais sur des volontaires et sur lui-même ont permis à Moreau de constater différents types de délires mentaux suite à une consommation importante de cannabis.
1897	Marschall	Description de délires mégalomaniacs après l'usage de cannabis.
1968	Smith	Description : - d'un cas d'intoxication au cannabis (vomissements suite à l'usage d'une quantité anormalement élevée), - d'un cas de flashbacks induits suite à l'usage de cannabis pour la première fois, - deux cas d'intoxication chronique se traduisant par une perte d'intérêt pour la vie et de motivation ; pour l'un d'entre eux les symptômes ont cessé après avoir arrêté d'en consommer.
1969	Grossman	6 cas de désordres émotionnels (réactions d'anxiété et réactions psychotiques) suite à l'usage de cannabis.
1969	Talbott et Teague	12 soldats affichant des symptômes de psychose dans un contexte de consommation de cannabis et de stress lié à la guerre. Le traitement proposé a montré de l'efficacité.
1971	Spencer	Des patients admis à l'hôpital et faisant usage de cannabis manifestaient un comportement agressif, une sur-réactivité motrice, des délires mégalomaniacs, de la passivité et de l'amnésie.
1973	Thacore	4 cas de personnes consommant d'importantes quantités de cannabis ont manifesté des symptômes de psychose de type schizophrénique.
1974	Chopra et Smith	Des essais cliniques en Inde sur 200 patients consommant du cannabis ont révélé que suite à l'usage de préparations contenant du cannabis, il y avait apparition de symptômes schizophréniques et paranoïaques. 45 % des patients n'avaient jamais eu de pathologie psychiatrique auparavant. Les plus jeunes ont manifesté plus de sensibilité au cannabis.
1974	Keeler et Moore	11 cas de fumeurs de marijuana présentant des symptômes de paranoïa.
1984	M.G. Brook	5 cas de psychose (dont 3 cas avec des symptômes de schizophrénie) après un usage important de cannabis sur une île de 6 500 habitants. Les individus avaient des personnalités normales avant l'usage intense de cannabis et ont retrouvé un comportement normal après 3 semaines sans cannabis.

FIGURE 1
Quelques rapports anecdotiques d'effets du cannabis sur le comportement

- Les études épidémiologiques : des arguments pour renforcer les hypothèses

Bien que ces études présentent de nombreux biais (du choix des sujets lors de l'échantillonnage, de la taille de l'échantillon, de paramètres associés comme le tabagisme, d'exposition à plusieurs drogues, d'effets de période ou de durée ou de cohorte et de direction du lien de causalité), elles permettront aux élèves de constater que d'autres personnes ont travaillé sur les mêmes hypothèses qu'eux ou d'enrichir le spectre de leurs hypothèses.

Quelques exemples d'études sont présentés dans la figure 2. Ils ont été choisis afin de présenter quelques biais possibles et d'indiquer leur prise en compte.

Les études sur les effets positifs de l'usage de cannabis sont plus solides. La dernière étude a été choisie pour construire un document car elle permet de mettre en évidence l'importance possible du risque de la période de l'adolescence et les biais sont assez réduits pour ce type d'étude. Un calcul de risque peut être réalisé par les élèves. En fonction de la progression en mathématiques, les résultats peuvent être proposés dans le document (voir figure 2).

L'étude d'Arseneault aurait été plus riche en enseignements pour nos élèves mais la taille de l'échantillon est trop petite pour engager une réflexion assez solide.

Dans la liste de documents, un document 1B comportant plusieurs études est proposé afin de permettre aux élèves d'acquérir des méthodes d'analyse de certains paramètres des études épidémiologiques qui pourraient constituer des biais.

Il en ressort que :

- l'étude d'Andreasson ne prend pas en compte assez de paramètres pouvant être associés au développement de psychoses,

- celle de Van Os ne peut pas être exploitée à cause de la méthode employée (interview au téléphone), du nombre de cas de

- psychose décelé et de la prise en compte d'apparition de symptômes avant la première interview dans l'analyse des cas contrôles, - celle d'Arseneault comporte un échantillon trop petit avec un diagnostic de psychose antérieur à l'étude décelé par questionnaire et que trop peu de facteurs associés au développement de la schizophrénie sont pris en compte dans l'analyse des cas contrôles,

- celle de Manrique-Garcia est celle qui obtient le niveau de preuve le plus élevé.

Études	Conclusions	Tentatives de prise en compte des biais
Symptômes positifs		
<p>Andreasson et al., 1987 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - étude sur 15 ans (questionnaires et suivi psychiatrique) - 45 570 hommes suédois âgés de 18 ans inscrits au service militaire entre 1969 et 1970 	<p>Ceux qui ont noté qu'ils avaient consommé du cannabis au moins une fois dans leur vie ont un risque relatif 2,4 fois plus élevé de développer une schizophrénie. Ceux qui ont noté qu'ils en ont consommé plus de 50 fois ont un risque relatif 6 fois plus élevé.</p>	<p>En ajustant les résultats par rapport aux maladies psychiatriques et d'autres paramètres au moment de l'inscription au service militaire, les risques relatifs demeurent élevés.</p>
<p>Zammit et al., 2002 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - étude sur 27 ans - prolongement de l'étude précédente mais sur 50 087 hommes recrutés pour le service militaire entre 1969 et 1970 	<p>Les risques relatifs sont dans cette étude de 2,2 et 6,7.</p>	<p>En prenant en compte davantage de paramètres prémorbides (ex. : tabagisme) que l'étude précédente, les risques relatifs sont de 1,5 et 3,1 donc toujours assez élevés (mais la diminution importante soulève des questions quant aux difficultés d'analyse multifactorielle).</p> <p>Malgré les tentatives de prise en compte de biais, les rapports n'ont pas permis de prendre en compte l'usage associé à d'autres drogues (hormis le tabac), et il est à noter que seulement 3,4 % des individus consommaient comme seule drogue du cannabis.</p>
<p>Van Os et al., 2002 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - étude de 1996 à 1999 (interviews téléphoniques à 3 moments de suivi : 1996, 97 et 99) - 1996 : 7 076 individus - 1997 : 5 618 - 1997 : 4 848 	<p>Plus de 50 % des individus ayant des psychoses ont consommé du cannabis.</p>	<p>Malgré la taille de l'échantillon, uniquement 10 personnes correspondaient à des cas de psychose et 38 présentaient quelques items de l'échelle BPRS.</p>
<p>Kuepper et al., 2011b :</p> <ul style="list-style-type: none"> - étude sur 10 ans (à 3 moments, t0, t0+3,5, t0+8,4) en Allemagne - 1 923 individus âgés de 14 à 23 ans 	<p>Le risque relatif à T2 était de 1,9. Un risque de persistance associé à l'usage de cannabis a également été mis en évidence.</p>	<p>Le risque relatif à T2 après exclusion des cas de psychose avant l'étude et ajustement (âge, sexe, traumatisme lors de l'enfance, usage d'autres drogues, environnement socio-économique, urbain/rural) était de 1,8.</p>
<p>Arseneault et al., 2002</p> <ul style="list-style-type: none"> - étude sur 26 ans - 1 037 individus en Nouvelle-Zélande 	<p>En consommant du cannabis à l'âge de 15 ans, le risque est 4 fois plus élevé de développer un trouble schizophréniforme à 26 ans. Le risque est plus élevé que pour l'usage à 18 ans.</p>	<p>Contrôle de la présence de troubles psychotiques à 11 ans (par un questionnaire).</p>
<p>Manrique-Garcia et al., 2011 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - étude sur 35 ans - 50 087 hommes suédois inscrits au service militaire (questionnaire) 	<p>Le risque est 3,7 fois plus élevé de développer une schizophrénie lorsqu'il y a un usage fréquent de cannabis à l'adolescence. Un effet dose-réponse peut être proposé grâce à cette étude (comme dans celle de Zammit et Andreasson).</p>	<p>Prise en compte des mêmes paramètres que l'étude de Zammit. Dans l'étude, le risque diminue avec le temps pour ceux qui ont consommé du cannabis de façon modérée ce qui irait dans le sens de la théorie selon laquelle le cannabis permettrait un développement plus précoce de la schizophrénie.</p>
Symptômes négatifs		
<p>Études sur l'association entre cannabis et syndrome amotivationnel :</p> <p>Halikas et al., 1982 ; Hall and Solowij, 1998 ; Kolansky and Moore, 1971 ; Millman et Sbriglio 1986 ; Sbriglio, 1986 ; Tennant and Groesbeck, 1972</p>	<p>Une association a été mise en évidence.</p>	<p>Les critères de classification de la maladie étant sujets à débats, il est difficile d'exploiter ces études.</p>
Déficits cognitifs		
<p>Halikas et al., 1982 ; Hall and Solowij, 1998 ; Kolansky and Moore, 1971 ; Millman and Sbriglio, 1986 ; Tennant and Groesbeck, 1972</p>	<p>Des résultats très contradictoires entre les études.</p>	<p>Aucune de ces études n'a pris en compte l'existence de déficits cognitifs antérieurs à l'usage de cannabis.</p>

FIGURE 2

Quelques études épidémiologiques

- Les études expérimentales (ou semi-expérimentales) : des pistes solides pour établir un lien entre usage de cannabis et développement d'une schizophrénie mais des biais

> Mise en évidence de dysfonctionnements du cerveau analogues à ceux des individus schizophréniques : une comparaison abordable pour les élèves et une opportunité de mettre en évidence des différences de résultats entre plusieurs études

La figure 3 permet de constater que de nombreuses études permettent de mettre en évidence que le cannabis ou le $\Delta 9$ -THC provoque le panel complet des symptômes positifs et négatifs et les déficits cognitifs décrits dans les cas de schizophrénie.

Sources	Expériences	Résultats
Siler et al., 1933	Approche semi-expérimentale : distribution de cannabis à des soldats.	Intoxication.
Mayor's Committee on Marijuana, 1944	Utilisation d'une méthode de standardisation : 72 prisonniers qui ont reçu des concentrés de cannabis.	9 individus ont eu des réactions psychotiques. Les symptômes ont disparu pour 6 d'entre eux au bout de 36 h, ils ont persisté pendant des mois pour 2 autres et un patient qui avait reçu des doses importantes a développé une maladie psychotique dont les symptômes étaient similaires à la schizophrénie.
Ames, 1958 ; Isbell et al., 1967 ; Isbell and Jasinski, 1969 ; Renault et al., 1974 ; Siler, 1933 ; Williams et al., 1946	Exposition à différentes doses de THC sous forme de comprimés ou grâce à un appareil libérant de la fumée.	Développement de différents symptômes psychotiques passagers (troubles de la perception, pensée fragmentée, dissociation entre pensée et action, illusions visuelles, hallucinations, déréalisation, dépersonnalisation, paranoïa).
D'Souza et al., 2004, 2005, 2008b ; Morrison et al., 2009, 2011	Injections de différentes doses de $\Delta 9$ -THC en double-aveugle, randomisée, contrôlée par placebo.	Symptômes psychotiques positifs et négatifs et déficits cognitifs passagers.
Andreasen et al., 1999 ; Carroll et al., 2009 ; Davalos et al., 2003 ; Tysk, 1983 ; Conrad et al., 1972 ; Han and Robinson, 2001 ; McClure and McMillan, 1997 ; Schulze et al., 1988 ; Hicks et al., 1984 ; Mathew et al., 1998 ; McDonald et al., 2003 ; Sewell and D'Souza, April 3rd, 2011 ; Stone et al., 2010 ; Tinklenberg et al., 1972 ; Koethe et al., 2006 ; Emrich et al., 1991 ; Leweke et al., 2000 ; Semple et al., 2003	Administration de $\Delta 9$ -THC ou de cannabinoïdes.	Symptômes positifs transitoires qualitativement similaires à la schizophrénie.
Hart et al., 2001 ; Heishman et al., 1990 ; Hooker and Jones, 1987 ; Leweke et al., 1998 ; Marks and MacAvoy, 1989 ; Miller et al., 1977 ; Ranganathan and D'Souza, 2005 et 2006 ; Lichtman et al., 2002 ; Wilson and Nicoll, 2002 ; Heinrichs and Zakzanis, 1998 ; Henquet et al., 2006 ; Morrison et al., 2009	Administration de cannabis, $\Delta 9$ -THC ou de cannabinoïdes synthétiques.	Déficits cognitifs (chez les humains, primates et rongeurs), certains correspondent à des déficits significatifs de la schizophrénie.

FIGURE 3

Des expériences ayant pour but de relier les symptômes à l'usage de cannabis

D'autres études (cf. figure 4), permettent de mettre en évidence des effets du cannabis sur le fonctionnement du cerveau.

Les études permettant de diagnostiquer par électroencéphalographie la schizophrénie sont nombreuses. Celles permettant d'établir un rapprochement des caractéristiques électroencéphalographiques des individus ayant consommé du cannabis le sont également.

Le choix d'un document élève peut se porter sur une étude où l'effet dose-réponse est bien établi.

Par ailleurs il peut être utile à l'élève de se représenter la topographie de l'activité électrique au niveau du crâne. De plus la comparaison de la topographie chez un individu schizophrénique et chez un individu consommant du cannabis permet de renforcer l'analyse.

Chez les individus schizophréniques, il y a une diminution d'amplitude et une modification de la latence de la réponse P300. La diminution d'amplitude a été constatée dans les expériences d'injection de THC. Il n'y a cependant pas de modification au niveau de la latence de la réponse P300.

Il faut aussi prendre en compte que des études sur des patients consommant du cannabis de façon chronique ont donné des résultats différents (certaines études montrent des diminutions ou une augmentation de l'amplitude et du délai, Solowij et al., 1991 et 1995 ; Kempel et al., 2003).

Sources	Expériences	Résultats
Solowij and Michie, 2007	Potentiels évoqués chez des individus présentant des troubles psychotiques et d'individus ayant reçu des cannabinoïdes.	Particularités au niveau des ondes P50 et P300 (variations de l'activité cérébrale environ 50 et 300 ms après la présentation de la stimulation).
Braff and Light, 2004 ; Patterson et al., 2008 ; Potter et al., 2006 ; Thaker, 2008 ; Turetsky et al., 2007	Mesures de l'onde P50 chez des individus schizo-phréniques.	Suppression de la P50 chez les individus schizo-phréniques (barrage sensoriel auditif).
Dissanayake et al., 2008 ; Zachariou et al., 2008	Mesures de l'onde N2 chez des individus schizo-phréniques.	Suppression de la réponse analogue à la P50 (onde N2) chez les rats (barrage sensoriel auditif) chez qui on a administré des agonistes de cannabinoïdes.
Grunwald et al., 2003 ; Luntz-Leybman et al., 1992 ; Eggan and Lewis, 2007	Détermination des régions du cerveau intervenant dans le traitement sensoriel associé à la P50 grâce à des potentiels évoqués dans l'hippocampe de 32 patients épileptiques. Analyse immunocytochimique dans le néocortex de primates.	Les régions impliquées de le traitement sensoriel auditif comportent une importante densité de CB1-R.
Patrick et al., 1999 ; Patrick and Struve, 2000, Brody 2016	Études semi-expérimentales de la P50 sur des patients sains et des patients ayant consommé de façon chronique du cannabis et qui ont cessé cet usage.	L'abstinence chez les individus qui font un usage chronique de cannabis rétablit la P50.
Bramon et al., 2005 ; Bramon et al., 2004 ; Jeon and Polich, 2003	Analyse de l'onde P300 chez des individus sains et schizo-phréniques.	Diminution de l'amplitude et augmentation de la latence de la P300 chez les individus schizo-phréniques. Mais cette particularité se retrouve également dans d'autres situations (maladie d'Alzheimer, alcoolisme).
D'Souza et al., 2012	Analyse de l'onde P300 chez des individus ayant reçu un placebo ou différentes doses de THC.	Diminution de la l'amplitude de la P300 en fonction de la dose de THC.

FIGURE 4

Des expériences ayant pour but de mettre en évidence des effets du cannabis sur le fonctionnement du cerveau

> Mise en évidence d'une modification de la structure du cerveau à l'origine des dysfonctionnements des individus schizo-phréniques ou consommant du cannabis : l'occasion d'expliquer le lien entre structure et fonctionnement du système nerveux

Dans la figure 5, quelques résultats d'études de l'effet de cannabinoïdes sur la structure du cerveau ont été présentés. Chez l'humain, un lien direct entre usage de cannabis et modification de la structure du cerveau n'est pas encore établi de façon claire puisque les résultats obtenus dans les différentes études sont contradictoires du fait notamment des différences de populations suivies, des différences de quantité de cannabis consommées au cours de la vie, des effets de l'usage concomitant d'autres drogues, le temps passé depuis le développement de la maladie et les effets des médicaments antipsychotiques.

Cependant, des études chez la souris et la lamproie permettent d'envisager des mécanismes biologiques qui pourraient servir à expliquer les effets du cannabis sur le cerveau (voir les activités présentées dans la première partie de la ressource).

> La mise en évidence d'une possibilité biologique de lien entre cannabis et schizophrénie : le système endocannabinoïde et la neurogenèse

Il a été mis en évidence que la schizophrénie est un trouble du neurodéveloppement (Rapoport et al., 2005 ; Weinberger, 1996).

Le système endocannabinoïde peut avoir un rôle sur le neurodéveloppement car il est présent avant la neurogenèse (Psychoyos et al., 2012). De plus, l'exposition à des analogues du THC empêchent les processus de différenciation dans le cerveau primordial (Psychoyos et al., 2008). Le système endocannabinoïde régule des processus du neurodéveloppement comme la neurogenèse,

la spécification et la maturation neurale, la migration des neurones, l'élongation des axones et la formation de la glie (Berghuis et al., 2005 ; Berghuis et al., 2007 ; Galve-Roperh et al., 2009 ; Watson et al., 2008).

La présence des récepteurs CB-1R est détectée dans des stades très précoces du développement neural et leur distribution change au cours du temps (Berghuis et al., 2005 ; Oudin et al., 2011). La DAG lipase qui intervient dans la synthèse d'un endocannabinoïde est présente dans les réseaux axonaux de l'embryon puis apparaît au niveau des dendrites chez l'adulte (Harkany et al., 2007), ceci étant accompagné d'un changement des concentrations d'endocannabinoïdes (Galve-Roperh et al., 2009).

Les multiples données provenant d'expériences avec des souris KO renforcent les hypothèses (Jiang et al., 2005 ; Gobbi et al., 2005 ; Mulder et al., 2008 ; Berghuis et al., 2005).

Des expériences sur les animaux d'expositions au THC à des stades précoces du neurodéveloppement et chez les adultes ont révélé des altérations du système endocannabinoïde (Berghuis et al., 2005 ; Butovsky et al., 2005 ; Derkinderen et al., 2003 ; Maj et al., 2007 ; Rubino et al., 2006 ; Valjent et al., 2001 ; Derkinderen et al., 2003 ; Rubino et al., 2006 ; Valjent et al., 2001).

Chez l'humain, des études ont révélé des effets possibles du cannabis sur ce système (D'Souza et al., 2008a). Des études sur les effets de l'exposition in utero aux cannabinoïdes sur ce système ont révélé des résultats mais qui sont mitigés (Juras-Aswad et al., 2009 ; Molina-Holgado et al., 1997 ; Garcia-Gil et al., 1999 ; Wang et al., 2004). Des études épidémiologiques permettent d'envisager un lien entre l'usage de cannabis et des symptômes pouvant être en rapport avec les circuits inhibiteurs du contrôle

du comportement (Goldschmidt et al., 2000 ; Frank et al., 2007).

Les études sur des rats ont permis d'établir des effets sur le comportement et la structure du cerveau liés à l'administration de THC ou d'agonistes de cannabinoïdes lors de l'adolescence (Schneider et al., 2008 ; Rubino et al., 2009). Des études chez l'humain permettent également d'envisager un lien entre diminution de la substance grise, schizophrénie et usage chronique de cannabis (Cahn et al., 2004 ; Szesko et al., 2007 ; Bangalore et al., 2008 ; Rais et al., 2008 ; Peters et al., 2009 ; Wobrock et al., 2009 ; Dekker et al., 2010 ; Rais et al., 2008 ; Cohen et al., 2011 ; James et al., 2011 ; Kumra et al., 2012).

Des documents permettant de suggérer un lien entre substance grise, usage de cannabis et schizophrénie ont été proposés puisque les élèves auront pu déjà travailler sur des observations microscopiques de substance grise. Cependant ces résultats sont issus d'analyses sur un nombre très faible d'individus. Par ailleurs une comparaison des différentes études (Malchow et al., 2012) révèle une grande hétérogénéité des résultats.

Le sujet des CB-1R peut également être intéressant puisqu'il permettrait d'aborder la notion de communication nerveuse et de renforcer expérimentalement les hypothèses au sujet de l'effet des cannabinoïdes sur la structure du cerveau. Il faudra bien sûr garder à l'esprit que les résultats proposés concernent des animaux.

Sources	Expériences	Résultats
Chan et al., 1998	Traitement de tranches d'hippocampe et de cultures de neurones avec du THC.	Rétrécissement du corps cellulaire et des noyaux, cassure de l'ADN, apoptose sous l'effet du THC.
Landfield et al., 1988	Administration chronique de THC à des rats (similaire à la consommation des humains).	Changements morphologiques de l'hippocampe (densité neuronale réduite).
Lawston et al., 2000		Changements de l'hippocampe sous l'effet de cannabinoïdes synthétiques.
Campbell et al., 1971	Pneumoencéphalographie de 10 individus qui consommaient du cannabis de façon chronique.	Atrophie cérébrale et élargissement ventriculaire chez les individus consommant du cannabis par rapport à des individus contrôles. À noter que la technique employée et le choix des contrôles sont des limites de l'étude.
Block et al., 2000 ; Jager et al., 2007 ; Medina et al., 2007a ; Tzilos et al., 2005, Wilson et al., 2000 ; Matochik et al., 2005 ; Medina et al., 2007c ; Cousijn et al., 2012 ; Solowij et al., 2011 ; Mata et al., 2010	IRM comparant des individus contrôles et consommant du cannabis.	Aucun changement ou changements globaux concernant la substance grise et blanche ou concernant l'hippocampe et les régions parahippocampales ou le cervelet ou la gyrfication du cortex. À noter que ces résultats très différents pourraient s'expliquer par le fait que les doses administrées ne sont pas les mêmes en fonction des études (aucun effet pour les doses faibles et réductions pour les doses importantes).

FIGURE 5

Des expériences ayant pour but de mettre en évidence des effets du cannabis sur la structure du cerveau

- Conclusions pouvant être tirées des études actuelles

La direction du lien de causalité est importante dans l'ensemble de notre démarche. La question est de savoir si les cannabinoïdes causent des psychoses ou si elles étaient déjà existantes et que l'usage de cannabis serait une caractéristique de ces populations (par exemple un choix d'auto-médication) ou qu'il aurait fait apparaître les symptômes plus tôt.

Les critères établis pour déterminer le lien de causalité sont : la temporalité, la force et la direction de l'association, l'effet dose-réponse, la spécificité, la cohérence entre études, l'existence de preuves expérimentales et l'existence de mécanismes biologiques pouvant expliquer les effets.

Nous avons vu que la plupart des critères énumérés sont bien remplis. La cohérence entre études n'est toutefois pas toujours de mise pour certains aspects. Concernant la temporalité, le lien est assez bien établi pour les symptômes positifs de la schizophrénie mais il n'a pas encore été établi pour les autres.

Concernant l'existence de mécanismes biologiques, le système endocannabinoïde semble influencer le neurodéveloppement. Des perturbations de ce système dans un cerveau qui évolue rapidement comme c'est le cas à l'adolescence, par des stimulations excessives ou non physiologiques (par exemple en s'exposant à des cannabinoïdes exogènes) pourrait avoir des conséquences.

Le risque plus élevé de perturbation du cerveau et de développement d'une schizophrénie pourrait s'expliquer par une altération du développement du cerveau à l'adolescence.

Le système nerveux comporte des réseaux de cellule qui communiquent pour coordonner des fonctions dans le corps. Des altérations de la structure très organisée du cerveau permettraient d'expliquer les symptômes manifestés par ceux qui consomment du cannabis ainsi que les modifications électroencéphalographiques.

C'est ce point qu'il semble judicieux de développer avec les élèves puisqu'il constitue les objectifs du programmes.

Cependant des études complémentaires sont encore nécessaires afin de déterminer les effets du cannabis sur le système endocannabinoïde et d'établir un véritable lien entre usage de cannabis et développement d'une schizophrénie.

Il peut être intéressant à ce moment de discuter avec les élèves de certains exemples déjà vu plus tôt dans le cycle, comme l'effet du tabagisme sur le développement d'un cancer du poumon. En effet, de façon similaire à ce que nous venons de voir, le tabagisme n'est ni une cause nécessaire ni suffisante pour expliquer cette maladie. La schizophrénie trouverait donc sa cause dans une interaction pluricausale (aspects génétiques et environnementaux). Les études à propos des souris KO permettraient ainsi de l'envisager.

3. Documents élèves et progression pédagogique

Les documents et activités présentés ici ont pour but d'atteindre les objectifs suivants du programme :

1. Le cerveau est un centre nerveux qui analyse des messages nerveux sensitifs et élabore des réponses.
2. La perception et l'élaboration d'une réponse supposent des communications au sein d'un réseau de cellules nerveuses.
3. La consommation de certaines substances peut provoquer des modifications du système nerveux et perturber son bon fonctionnement.

Pour chaque activité, différents niveaux de maîtrise par les élèves sont proposés afin d'envisager une pédagogie différenciée.

- Point de départ

Une association entre l'usage de cannabis et le développement de psychoses a été suspectée depuis longtemps. Les rapports anecdotiques de cas d'altération du comportement suite à l'usage du cannabis sont nombreux et intéressants pour permettre aux élèves de se faire une première idée des conséquences du cannabis sur le système nerveux, d'arriver à des questionnements et de formuler des hypothèses. Cependant, au lieu de présenter un rapport de ces cas, la projection de témoignages de personnes qui ont réussi à arrêter d'en prendre pourrait être plus éloquente. L'existence de ces nombreux rapports pourrait toutefois être mentionnée.

- Imaginer des corrélations grâce aux données épidémiologiques (doc.1)

Il est possible de conclure de témoignages de personnes qui ont fait usage de cannabis que les substances qui le composent ont un effet sur la perception et la coordination des tâches motrices ainsi qu'une perte progressive de contact avec la réalité.

Les élèves seront donc amenés à s'interroger sur l'existence d'un lien entre l'usage de cette drogue et le développement d'une maladie affectant le système nerveux.

Il serait judicieux à ce moment de la réflexion de bien indiquer qu'un seul témoignage ne peut pas permettre d'établir un fait scientifique. Des données épidémiologiques pourront ensuite être exploitées (doc.1).

- Niveau proposé : le document peut être abordé en classe de 5^e en ayant conscience que le développement du jugement peut difficilement être atteint à ce niveau.
- Durée estimée : 30 minutes d'activité en groupes.
- Objectif : imaginer une corrélation entre usage de cannabis et développement d'une schizophrénie.

Procédures à mettre en œuvre pour parvenir à des conclusions :

Niveau 1 (doc. 1A) : calculer des fréquences de la schizophrénie dans différentes populations, juger de l'importance de la fréquence par comparaison aux autres (ex : 255/37 328, la fréquence est faible ; 32/767, la fréquence est plus élevée).

Niveau 2 (doc. 1A) : comparer les fréquences (ex. : la fréquence est 6 fois plus élevée pour les populations ayant fait usage de cannabis).

Niveau 3 (doc. 1A) : imaginer une corrélation entre la maladie et l'usage de drogue grâce aux comparaisons (ex : le risque d'être atteint de schizophrénie est environ 6 fois plus élevé lorsqu'on a consommé plus de 50 fois de cannabis lors de l'adolescence ; on peut donc proposer un lien entre usage de cannabis et développement d'une schizophrénie).

Niveau 4 (doc. 1B) : identifier les conditions de l'étude qui soutiennent la démarche comme le nombre de patients et la prise en compte dans les calculs de facteurs autres que l'usage de cannabis (l'étude n° 2 est celle qui obtient le niveau de preuve le plus élevé car l'échantillon étudié est assez grand et de nombreux facteurs ont été pris en compte dans l'étude).

Des données statistiques au sujet de la schizophrénie dans des populations ayant consommé ou non du cannabis

DOC 1A

	Nombre de personnes concernées	Nombre de cas de schizophrénie
N'ayant jamais consommé de cannabis durant l'adolescence	37 328	255
Ayant consommé du cannabis	4 615	67
Ayant consommé plus de 50 fois du cannabis durant l'adolescence	767	32

Cannabis, schizophrenia and other non-affective psychoses: 35 years of follow-up of a population-based cohort
E. Manrique-Garcia, S. Zammit, C. Dalman, T. Hemmingsson, S. Andreasson and P. Allebeck
Psychological Medicine, 30 août 2011

Des données statistiques au sujet de la schizophrénie dans des populations saines et consommant du cannabis

DOC 1B

Étude	Taille de l'échantillon	Facteurs pris en compte	Période/durée	Modalités de renseignement	Résultats
1	45 570	Usage de cannabis de façon fréquente, occasionnelle ou non, développement d'une maladie psychiatrique au cours de la vie, usage de drogues inhalées, séparation parentale.	15 ans Questionnaires et interviews par un psychiatre en 1969 et 1970. Suivi de 1970 à 1984.	Questionnaire de service militaire pour les hommes suédois âgés de 18 ans, interview par un psychiatre, inscriptions sur le registre de l'hôpital national de Suède.	Ceux qui ont noté qu'ils ont consommé du cannabis entre 1 et 10 fois ont un risque relatif 1,5 fois plus élevé. Ceux qui ont noté qu'ils en ont consommé plus de 10 fois ont un risque relatif 2,3 fois plus élevé.
2	50 087	Usage de cannabis de façon fréquente, occasionnelle ou non, développement d'une maladie psychiatrique au cours de la vie, informations sur la famille, contexte social, comportement à l'adolescence, usage de drogues (types, fréquence, période).	35 ans Questionnaires et interviews par un psychiatre en 1969 et 1970. Suivi de 1970 à 2007.	Questionnaire de service militaire pour les hommes suédois âgés de 18 ans, interview par un psychiatre, inscriptions sur le registre de l'hôpital national de Suède.	Ceux qui ont noté qu'ils avaient consommé du cannabis : - une fois ont un risque relatif 0,5 fois plus élevé, - entre 2 et 4 fois ont un risque relatif 1,4 fois plus élevé, - entre 11 et 50 fois dans leur vie ont un risque relatif 2,5 fois plus élevé, - plus de 50 fois ont un risque relatif 3,7 fois plus élevé de développer une schizophrénie.
3	1 037	Usage de cannabis de façon fréquente, occasionnelle ou non, développement d'une maladie psychiatrique au cours de la vie.	15 ans Questionnaires : - à 11 ans au sujet de symptômes psychiatriques - sur l'usage de cannabis à 15 et 18 ans Interview par un psychiatre à 26 ans.	Questionnaires et interview par un psychiatre.	En consommant du cannabis à l'âge de 15 ans, le risque est 4 fois plus élevé de développer un trouble schizophréniforme à 26 ans. Le risque est plus élevé que pour l'usage à 18 ans.
4	7 076	Usage de cannabis et de toute autre drogue de façon fréquente, occasionnelle ou non, développement d'une maladie psychiatrique à partir de la première interview.	Interviews téléphoniques à 3 moments de suivi (1996, 97 et 99).	Interviews téléphoniques (première par un personnel qui n'est pas issu du monde médical, deuxième et troisième par un clinicien).	Plus de 50 % des individus ayant des psychoses (10 cas ont été décelés ont consommé du cannabis.

1. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts
Andreasson, S., Allebeck, P., Engstrom, A., Rydberg, U.
Lancet 2, 1987, 1483-1486

2. Cannabis, schizophrenia and other non-affective psychoses: 35 years of follow-up of a population-based cohort
E. Manrique-Garcia, S. Zammit, C. Dalman, T. Hemmingsson, S. Andreasson and P. Allebeck
Psychological Medicine, 30 août 2011

3. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study
Arseneault, L., Cannon, M., Poulton, R., Murray, R., Caspi, A., Moffitt, T.E.
BMJ 325, 2002, 1212-1213

4. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study.
Van Os, J., Bak, M., Hanssen, M., Bijl, R.V., de Graaf, R., Verdoux, H.
Am. J. Epidemiol. 156, 2002, 319-327

- Réduire les biais grâce aux études expérimentales (doc.2 et 3)

En cinquième, les élèves ont donc pu imaginer une corrélation entre l'usage de drogues et le développement de maladies affectant la perception et la coordination.

Bien que pour les élèves, le hasard semble écarté dans la corrélation possible entre usage de cannabis et développement d'une schizophrénie, certains auront aussi pu se rendre compte qu'une étude épidémiologique ne suit malgré tout pas les principes déjà vus en sixième selon lesquels toute étude doit être monofactorielle.

La démarche expérimentale prend donc tout son sens. L'élève pourra retrouver dans les documents les conditions qu'imposent une telle démarche.

- Niveau proposé : les documents peuvent être abordés dès la 5e.
- Durée estimée : 30 minutes d'activité en groupes.
- Objectif : mettre en évidence que le cannabis peut modifier l'activité électrique au niveau du crâne de façon similaire à la schizophrénie.

Procédures à mettre en œuvre pour parvenir à des conclusions :

Niveau 1 : reconnaissance dans le document d'une démarche expérimentale (expériences témoin et test, étude monofactorielle : sain/schizophrénique ou placebo/THC, reproductibilité des résultats : nombreux patients testés, différences significatives au niveau des résultats : différences entre courbes), ceci permettant de prendre en compte les conclusions des études (la diminution de l'amplitude des ondes 300 ms après la stimulation est plus marquée si on est schizophrénique ou si on a injecté du THC).

Niveau 2 : reconnaissance d'un effet dose-réponse (plus on injecte de THC et plus l'activité électrique s'en trouve modifiée).

Niveau 3 : mise en relation des deux documents (les modifications de l'activité électrique mesurée sont similaires et concernent l'arrière du crâne, le THC a donc un effet similaire à la schizophrénie).

- Déterminer un mécanisme biologique pour valider les hypothèses 3a. L'anatomie du système nerveux (doc. 4)

Les élèves ont pu constater que l'activité électrique mesurée au niveau du crâne est modifiée chez des individus qui ont des troubles de la perception et de la coordination. Ils peuvent donc imaginer que le cerveau intervient dans ces tâches et qu'il s'agit de cet organe qui subit des altérations en faisant usage de cannabis.

Une étude du système nerveux de la grenouille (grâce à des dissections) permettrait de constater que le cerveau est relié aux organes des sens et des muscles par les nerfs et la moelle épinière.

Des observations au microscope de préparations de moelle épinière et de nerfs permettraient de se rendre compte que les nerfs sont des paquets de fibres nerveuses qui sont le prolongement de neurones.

Le document 4 proposé ici n'est qu'une illustration visant à permettre de comprendre les différentes échelles d'observation et de constater que les neurones vus au niveau de la moelle sont également présents au niveau du cerveau.

- La communication nerveuse (doc. 5)

À ce niveau les élèves ont pu comprendre que le système nerveux est constitué de neurones dont les prolongements peuvent constituer des fibres nerveuses. Mais l'activité électrique vue sur les électroencéphalogrammes n'a pas été expliquée.

L'exemple de la lamproie permettra aux élèves de proposer des mécanismes de communication entre neurones.

- Niveau proposé : l'activité peut être abordée dès la 4e.
- Durée estimée : 1h40 d'activité en groupes.
- Objectif : mettre en évidence que le cannabis peut modifier l'activité électrique au niveau du crâne de façon similaire à la schizophrénie.

Procédures à mettre en œuvre pour parvenir à des conclusions :

Niveau 1 : proposer un lien entre activité électrique des muscles et de la moelle épinière (l'activité électrique au niveau des neurones est similaire à celle des muscles, le fonctionnement des muscles est peut-être dicté par l'activité électrique des neurones de la moelle).

Niveau 2 : l'organisation en réseau des neurones (également vue au niveau de la moelle épinière de grenouille) permet peut-être une communication entre eux.



Méthodes d'étude

L'électroencéphalographie est une méthode qui mesure l'activité électrique du cerveau par des électrodes placées sur le cuir chevelu.

Dans le cas de stimulations pour lesquelles les sujets ne sont pas familiers, il y a une variation de l'activité cérébrale environ 300 ms après la présentation de la stimulation.

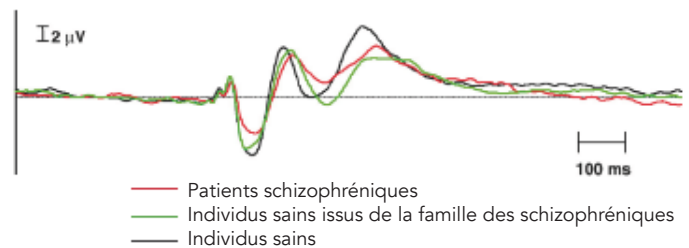
Dans l'étude décrite ici, un sujet doit appuyer sur un bouton lorsqu'il entend une sonorité particulière émise au cours d'une séquence répétitive (environ 20 % des sonorités émises ont une fréquence ou une durée différente).

<http://www.britannica.com/science/electroencephalography/images-videos>

Dans cette étude, on a réalisé des électroencéphalographies pour 30 patients schizophréniques, 40 individus sains issus de la famille des patients et 40 individus sains (contrôles).

Résultats de l'étude

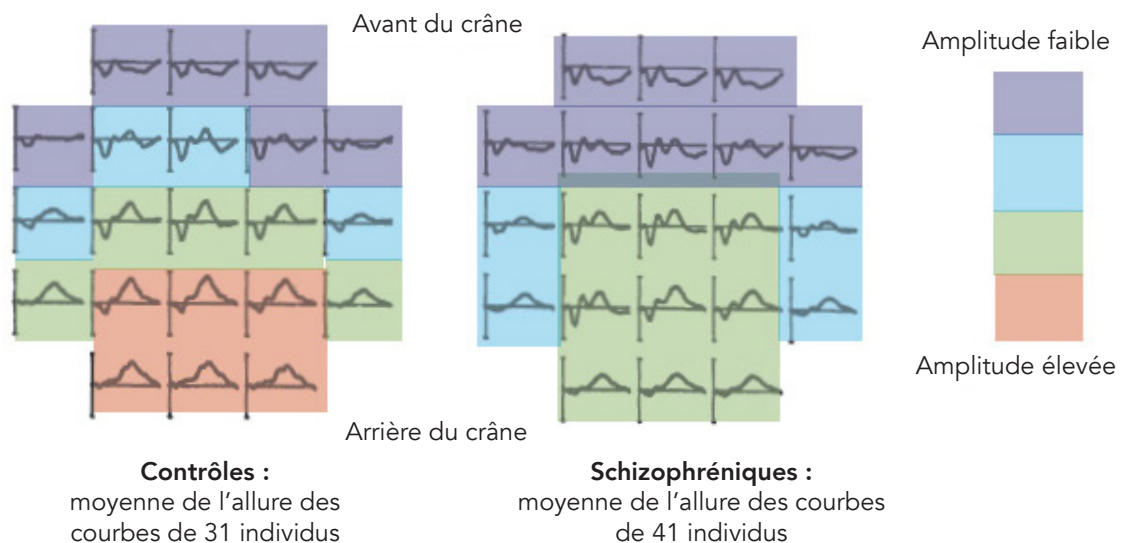
Une moyenne des électroencéphalogrammes est présentée ici. On voit qu'il y a une tendance à la diminution de l'amplitude des ondes mesurées 300 ms après la stimulation chez les patients schizophréniques et les membres de leur famille.



Is the P300 wave an endophenotype for schizophrenia ? A meta-analysis and a family study

Elvira Bramon, Colm McDonald, Rodney J. Croft, Sabine Landau, Francesca Filbey, John H. Gruzelier, Pak C. Sham, Sophia Frangou, and Robin M. Murray
NeuroImage 27 (2005) 960 – 968

Une autre étude a permis de constater que la diminution était plus forte au niveau des électrodes de l'arrière du crâne (voir figures ci-dessous).

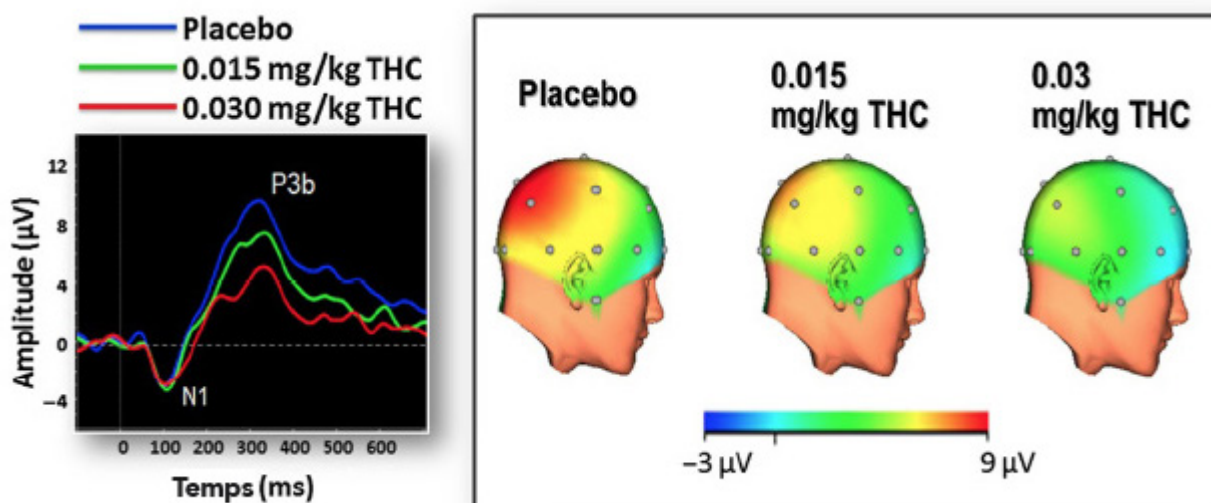


P300 in Schizophrenia: Interactions between Amplitudes and Topography

Werner Konrad Stak, Thomas Dierks, Ernst Franzek, Oerald Stöber and Konrad Maurer
BIOLPSYCHIATRY 1994;35:850-856

Méthodes d'étude

26 sujets volontaires sains ont été testés pour vérifier l'absence de problèmes psychiatriques et de dépendance à d'autres drogues que le tabac et le cannabis. Ils ont reçu des injections intraveineuses de placebo puis des concentrations croissantes de la substance formée à la suite de la consommation de cannabis (THC). Chaque individu a reçu les injections dans des ordres aléatoires en double aveugle (le patient et l'examineur ne sont pas au courant de la nature des injections réalisées).



Résultats de l'étude

On a obtenu des électroencéphalogrammes de ces individus afin de mesurer l'amplitude des ondes mesurées 300 ms après la stimulation (les mesures sont présentées dans le graphique et sur des schémas où les couleurs chaudes indiquent une amplitude élevée et les couleurs froides des valeurs faibles).

On constate que l'amplitude des ondes diminue plus la dose de THC est élevée. La diminution est plus marquée à l'arrière du crâne.

Article original :

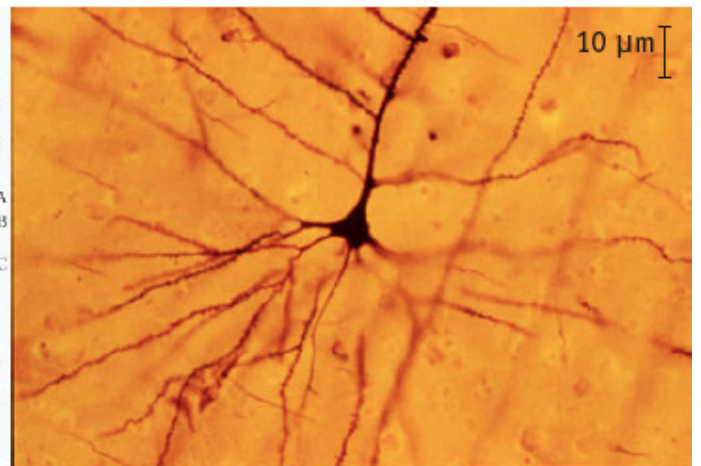
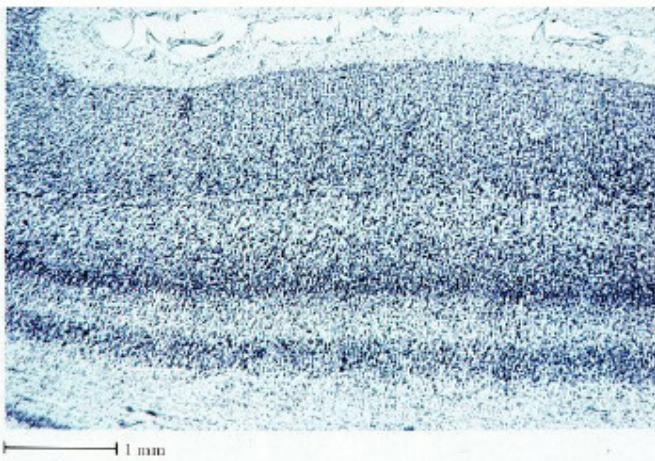
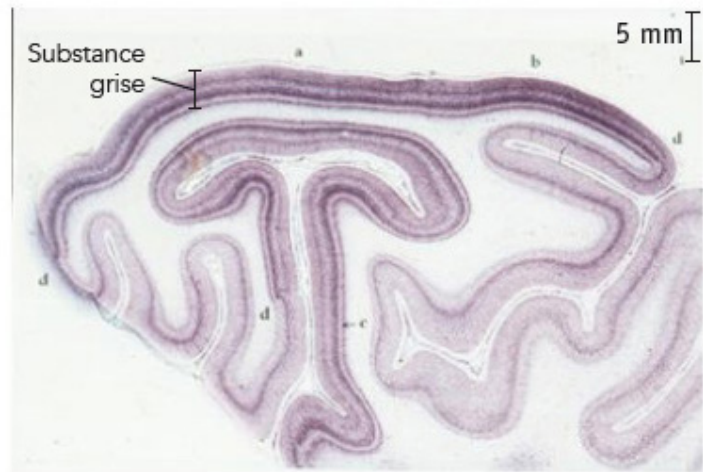
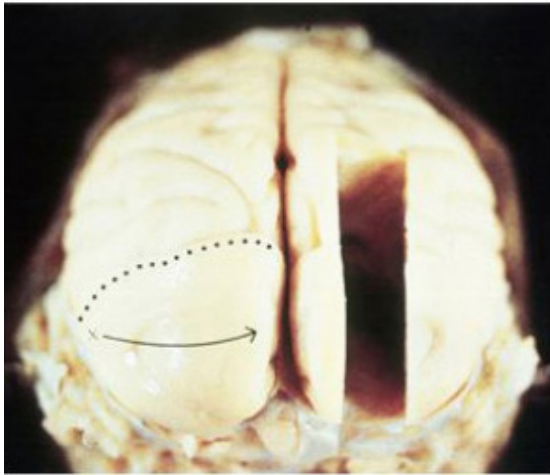
Dose-Related Modulation of Event-Related Potentials to Novel and Target Stimuli by Intravenous D9-THC in Humans

Deepak Cyril D'Souza, Daniel J Fridberg, Patrick D Skosnik, Ashley Williams, Brian Roach, Nagendra Singh, Michelle Carbutto, Jacqueline Elander, Ashley Schnakenberg, Brian Pittman, R Andrew Sewell, Mohini Ranganathan and Daniel Mathalon
Neuropsychopharmacology (2012) 37, 1632–1646

Figure :

The Effects of Drug Abuse on the Human Nervous System

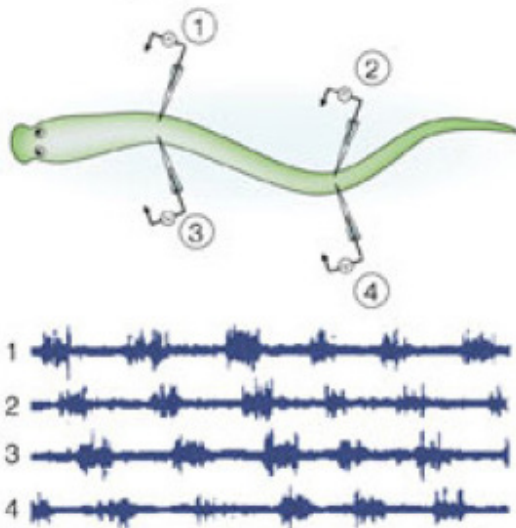
Bertha Madras and Michael Kuhar
 2014 Elsevier



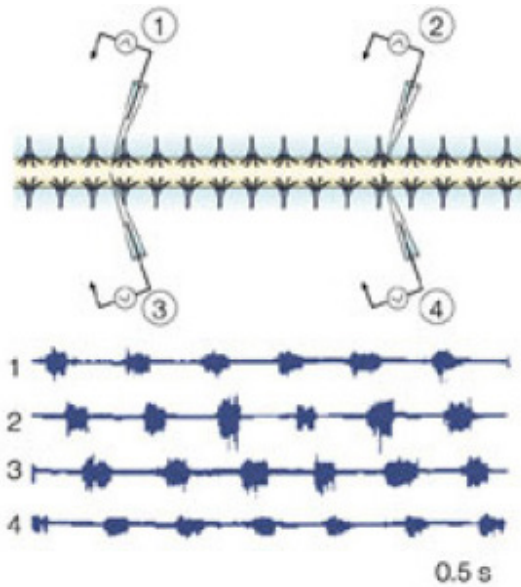
<http://www.cns.nyu.edu/~david/courses/perception/lecturenotes/brain/brain>

On a enregistré les potentiels électriques de la moelle épinière à différents niveaux d'une lamproie lorsqu'elle nage. Lorsque la moelle est isolée, on retrouve une activité électrique alternante très similaire.

Lamproie intacte : activité électrique particulière au niveau des muscles permettant la locomotion



Moelle épinière isolée : activité électrique particulière au niveau des neurones



The motor infrastructure: from ion channels to neuronal networks
 Sten Grillner
Nature Reviews Neuroscience 4, 573-586 (July 2003)

L'observation de la moelle grâce à l'injection de marqueurs fluorescents spécifiques de certains neurones permet de constater que les neurones et leurs prolongements forment un réseau où les cellules seraient susceptibles de communiquer et de coordonner l'activité musculaire.

Photographies

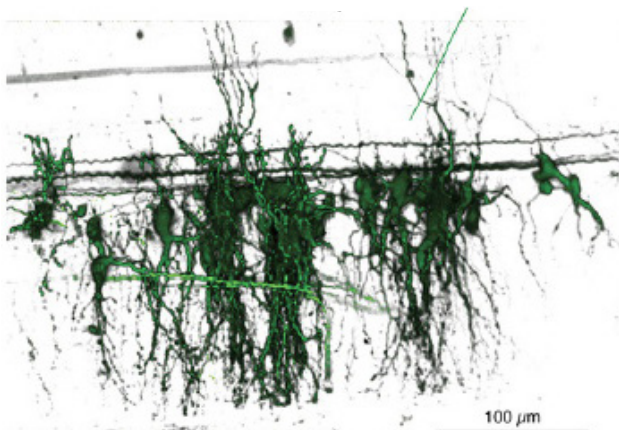
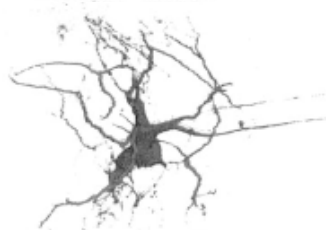
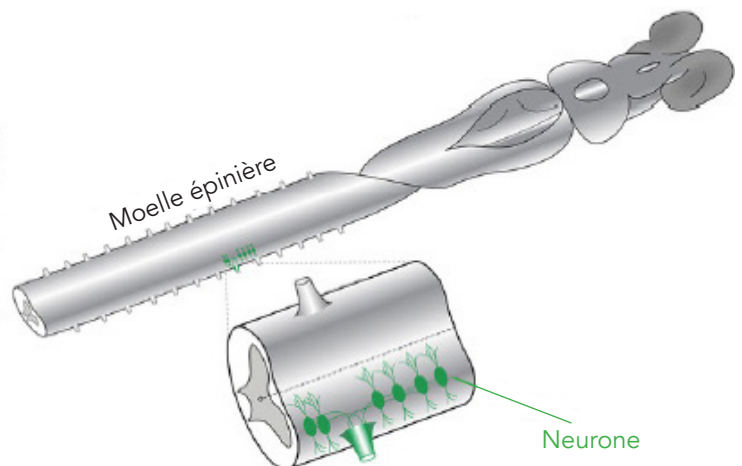


Schéma interprétatif



Un neurone de plus près

Role of Endogenous Cannabinoids in Synaptic Signaling
 Tamás F. Freund, István Katona, Daniele Piomelli
Physiological Reviews Published 1 July 2003 Vol. 83 no. 3, 1017-1066

Quantitative Investigation of Calcium Signals for Locomotor Pattern Generation in the Lamprey Spinal Cord
 Gonzalo Viana Di Prisco and Simon Alford
J Neurophysiol 92: 1796-1806, 2004

- Les effets du cannabis sur la communication nerveuse (doc. 6 à 8)

La communication entre neurones et la nature en partie électrique des messages a été vue dans l'activité précédente. Le lien entre l'usage d'une substance chimique et une perturbation de l'activité électrique du cerveau reste à expliquer. La suite de la démarche nécessite d'expliquer aux élèves de façon simple ce qu'est un endocannabinoïde. Il s'agit de molécules proches de celles présentes dans le cannabis mais qui sont naturellement présentes dans l'organisme. Ces molécules sont présentes chez de nombreuses espèces. Cette explication est indispensable afin que les élèves puissent arriver à proposer que l'usage de cannabis peut être assimilé à une surstimulation de certains éléments du système nerveux.

- Niveau proposé : l'activité peut être abordée dès la 4e.
- Durée estimée : 1h40 d'activité en groupes.
- Objectif : définir les effets du cannabis sur la communication entre neurones.

Procédures à mettre en œuvre pour parvenir à des conclusions :

Niveau 1 (doc. 6) : comparer l'activité électrique de la moëlle épinière d'une lamproie avec et sans endocannabinoïde, mettre en évidence une modification de l'activité électrique de la moëlle épinière de lamproie suite à l'application d'un endocannabinoïde.

Niveau 2 (doc. 7) : mettre en évidence que les neurones sont les cibles de ces substances.

Niveau 3 (doc. 6 et 7) : reconnaissance d'un mécanisme de modulation chimique de l'activité électrique de la moëlle épinière/du cerveau/des neurones chez la lamproie/les rats/les humains.

Niveau 4 (doc. 6 et 7) : mise en relation du mécanisme de modulation chimique avec les effets possibles du cannabis (l'usage de cannabis pourrait correspondre à une situation de surstimulation d'un système qui permet de moduler la communication nerveuse).

- Établir la temporalité des effets afin d'envisager des comportements en matière de santé (doc. 8 à 10)

Les élèves ont pu mettre en évidence l'existence d'un mécanisme biologique (la communication entre neurones) pouvant être perturbé par des substances chimiques comme celles présentes dans le cannabis.

Afin de permettre aux élèves d'établir la temporalité de la mise en place de la schizophrénie et de proposer des comportements en matière de santé, il reste à déterminer les étapes de fonctionnement du système nerveux qui seraient les plus sensibles à l'usage de cannabis.

- Niveau proposé : l'activité peut être abordée dès la 4e.
- Durée estimée : 30 minutes d'activité en groupes.
- Objectif : définir les effets du cannabis sur la communication entre neurones. Mettre en évidence que l'adolescence est une période critique du développement neuronal et que des politiques de prévention doivent être envisagées à ce moment.

Procédures à mettre en œuvre pour parvenir à des conclusions :

Niveau 1 (doc. 8 et 9) : mettre en évidence que la densité de substance grise diminue fortement à l'adolescence. Mettre en évidence que la densité de substance grise a diminué plus fortement à l'adolescence chez les individus schizophréniques.

Niveau 2 (doc. 10) : mettre en relation l'absence du gène CB1 et la diminution du taux de multiplication des précurseurs de neurones chez la souris.

Niveau 3 (doc. 10) : mettre en relation l'usage de cannabis avec une modification de la régulation du nombre de cellules nerveuses.

4. Conclusion quant à la démarche proposée

1. Le cerveau est un centre nerveux qui analyse des messages nerveux sensitifs et élabore des réponses.
2. La perception et l'élaboration d'une réponse supposent des communications au sein d'un réseau de cellules nerveuses.
3. La consommation de certaines substances peut provoquer des modifications du système nerveux et perturber son bon fonctionnement.

Les différentes activités ont permis de mettre en évidence :

Activité 1 : un lien possible entre usage de cannabis et développement d'une schizophrénie.

Activité 2 : un effet d'un des constituants du cannabis sur l'activité électrique au niveau du crâne.

Activité 3 : un lien nerveux entre les organes percevant des stimulations et les organes élaborant des réponses. Activité 4 : une organisation en réseau des neurones intervenant dans les communications.

Activité 5 : une modification de l'activité du système nerveux (moëlle épinière) suite à l'application de cannabinoïdes.

Activité 6 : que des substances chimiques (endocannabinoïdes) agissent sur des cibles présentes sur les neurones et que la consommation de drogues ayant des caractéristiques similaires (cannabis) peuvent perturber le développement du système nerveux à l'adolescence.

L'effet sur l'activité électrique au niveau de la moelle d'une lamproie de l'application d'un endocannabinoïde

DOC 6

Potentiel électrique de la moelle épinière : contrôle



Potentiel électrique de la moelle épinière : en présence d'un cannabinoïde

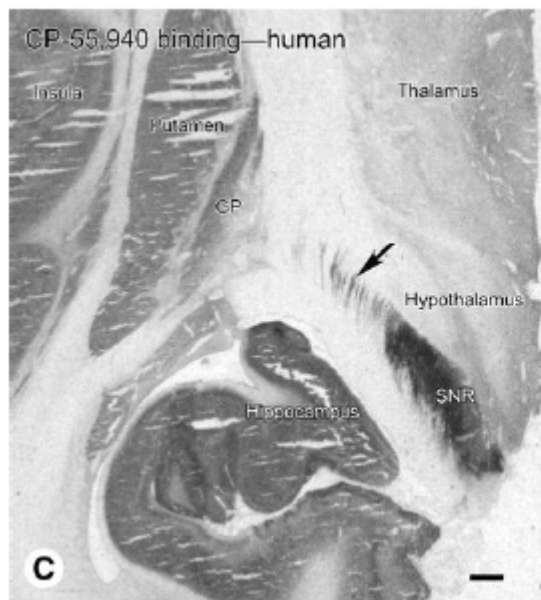


Neuromodulation via Conditional Release of Endocannabinoids in the Spinal Locomotor Network
Petronella Kettunen, Alexandros Kyriakatos, Kristofer Halle, and Abdeljabbar El Manira
Neuron, Vol. 45, 95–104, January 6, 2005

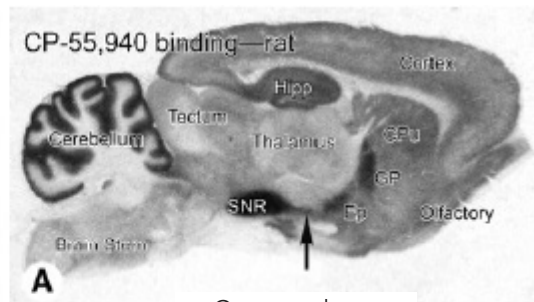
L'utilisation d'un cannabinoïde marqué pour localiser les cibles du cannabis dans le cerveau du rat et de l'humain

DOC 7

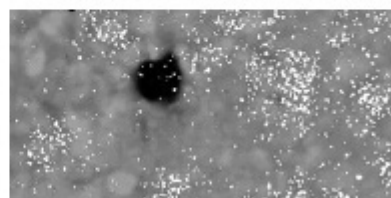
L'application d'un cannabinoïde marqué (identifiable par une couleur foncée) sur les cerveaux de rat et d'humain permet de mettre en évidence que la cible de ces substances se situe au niveau des neurones de certaines zones du cerveau.



Cerveau humain



Cerveau de rat

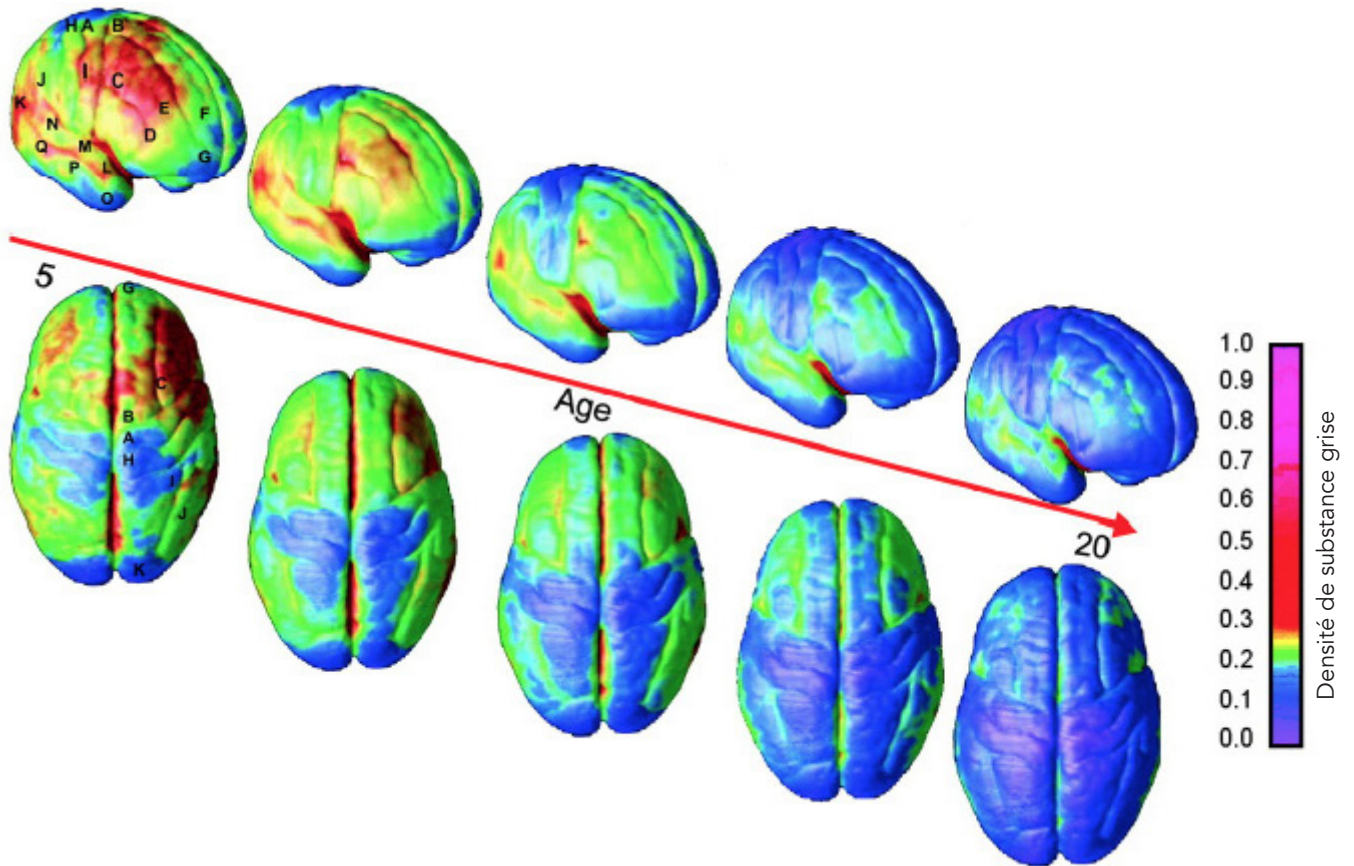


Un neurone de plus près

Role of Endogenous Cannabinoids in Synaptic Signaling
Tama S F. Freund, Istva N Katona, Daniele Piomelli
Physiol Rev • VOL 83 • JULY 2003

Méthodes d'étude

13 enfants en bonne santé ont été suivis entre 4 et 21 ans en réalisant des IRM tous les 2 ans. L'IRM permet d'obtenir indirectement une estimation de la densité de substance grise.



Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood
 Nitin Gogtay, Jay N. Giedd, Leslie Lusk, Kiralee M. Hayashi, Deanna Greenstein, A. Catherine Vaituzis,
 Tom F. Nugent, David H. Herman, Liv S. Clasen, Arthur W. Toga, Judith L. Rapoport and Paul M. Thompson
Mol Pharmacol 66:204–208, 2004

Résultats de l'étude

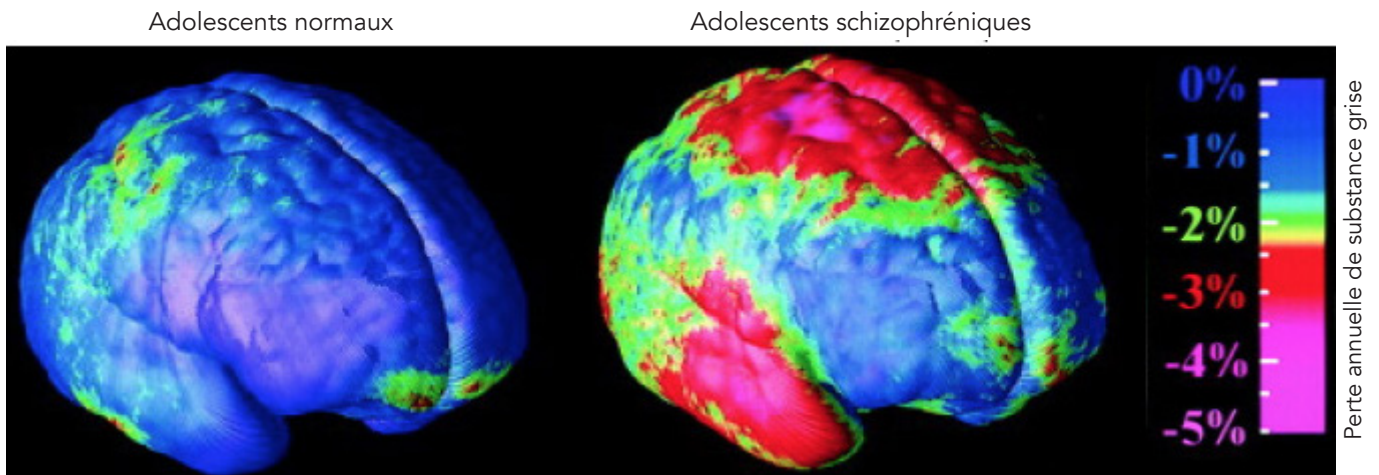
La densité de substance grise diminue avec l'âge et plus particulièrement à l'adolescence.

La perte annuelle moyenne de substance grise chez un adolescent normal et chez un adolescent schizophrénique

DOC 9

Méthodes d'étude

Des IRM ont été réalisées chez 12 individus schizophréniques et 12 individus sains tous les 2,3 ans. Des mesures de la substance grise ont été calculées à partir des IRM.



Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia.

Thompson PM, Vidal C, Giedd JN, Gochman P, Blumenthal J, Nicolson R, Toga AW, Rapoport JL.
Pnas vol. vol. 98 no. 20, 11650–11655 (16 mai 2001)

Résultats

Les adolescents schizophréniques ont subi au cours de l'adolescence des pertes de substance grise plus importantes que les adolescents normaux.

Autres résultats

On a constaté dans une autre étude que chez 16 adolescents consommant du cannabis, le volume de substance grise était plus faible que chez 51 adolescents ne consommant pas de cannabis.

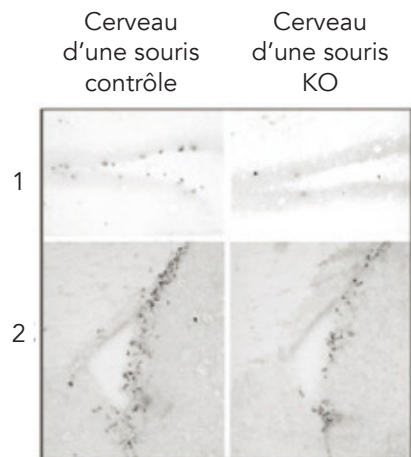
Parietal lobe volume deficits in adolescents with schizophrenia and adolescents with cannabis use disorders

Kumra, S., Robinson, P., Tambyraja, R., Jensen, D., Schimunek, C., Hour, A., Reis, T., Lim, K.
J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 51, 171–180 (2012)

L'effet de la suppression de la cible des cannabinoïdes sur le développement du cerveau des souris

DOC 10

Il est possible d'inactiver un gène chez les souris. On parle alors de souris knock out (KO). Dans les expériences qui suivent, on a supprimé le gène qui permet de former la cible des cannabinoïdes. Sans cet élément, on constate qu'il y a moins de précurseurs de neurones dans le cerveau. La cible des cannabinoïdes intervient donc dans la multiplication des cellules du cerveau.



Zone du cerveau	Zone 1		Zone 2	
Souris disséquées	4 souris contrôles	3 souris KO	3 souris contrôles	3 souris KO
Nombre de précurseurs de neurones marquées	23	11	203	109

Un marquage de précurseurs de neurones a été utilisé. Sur les photos, les points noirs correspondent donc à ces précurseurs.

Defective Adult Neurogenesis in CB1 Cannabinoid Receptor Knockout Mice

Kunlin Jin, Lin Xie, Sun Hee Kim, Sophie Parmentier-Batteur, Yunjuan Sun, Xiao Ou Mao, Jocelyn Childs and David A. Greenberg
Mol Pharmacol 66:204-208, 2004

Références et suggestions de lecture

Livres et reviews utilisés pour construire l'analyse :

Bramon et al., 2005, Is the P300 wave an endophenotype for schizophrenia? A meta-analysis and a family study, *NeuroImage* 27, 960 – 968.

Madras, Kuhar, 2014, *The effects of drug abuse on the human nervous system*, Elsevier.

Malchow et al., 2013, Cannabis abuse and brain morphology in schizophrenia: a review of the available evidence, *Aur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 263:3-13.

Sewel et al., 2010, Behavioral, cognitive and psychophysiological effects of cannabinoids: relevance to psychosis and schizophrenia, *Revista Brasileira de Psiquiatria*, vol 32, Suppl I.

Solowij et al., 2006, Cannabis and cognitive dysfunction: Parallels with endophenotypes of schizophrenia ?, *J Psychiatry Neurosci* 2007;32(1):30-52.

Études utilisées comme références :

Ames, F., 1958. A clinical and metabolic study of acute intoxication with Cannabis sativa and its role in the model psychoses. *J. Ment. Sci.* 104, 972–999.

Andreasen, N.C., Nopoulos, P., O'Leary, D.S., Miller, D.D., Wassink, T., Flaum, M., 1999. Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biol. Psychiatry* 46, 908–920.

Andreasson, S., Allebeck, P., Engstrom, A., Rydberg, U., 1987. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 2, 1483–1486.

Arseneault, L., Cannon, M., Poulton, R., Murray, R., Caspi, A., Moffitt, T.E., 2002. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 325, 1212–1213.

Bangalore, S.S., Prasad, K.M., Montrose, D.M., Goradia, D.D., Diwadkar, V.A., Keshavan, M.S., 2008. Cannabis use and brain structural alterations in first episode schizophrenia—a region of interest, voxel based morphometric study. *Schizophr. Res.* 99, 1–6.

Berghuis, P., Dobszay, M.B., Wang, X., Spano, S., Ledda, F., Sousa, K.M., Schulte, G., Ernfors, P., Mackie, K., Paratcha, G., Hurd, Y.L., Harkany, T., 2005. Endocannabinoids regulate interneuron migration and morphogenesis by transactivating the TrkB receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 102, 19115–19120.

Berghuis, P., Rajnec, A.M., Morozov, Y.M., Ross, R.A., Mulder, J., Urban, G.M., Monory, K., Marsicano, G., Matteoli, M., Canty, A., Irving, A.J., Katona, I., Yanagawa, Y., Rakic, P., Lutz, B., Mackie, K., Harkany, T., 2007. Hardwiring the brain: endocannabinoids shape neuronal connectivity. *Science* 316, 1212–1216.

Block, R.I., O'Leary, D.S., Ehrhardt, J.C., Augustinack, J.C., Ghoneim, M.M., Arndt, S., Hall, J.A., 2000. Effects of frequent marijuana use on brain tissue volume and composition. *Neuroreport* 11, 491–496.

Braff, D.L., Light, G.A., 2004. Preattentive and attentional cognitive deficits as targets for treating schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl.)* 174, 75–85.

Bramon, E., Rabe-Hesketh, S., Sham, P., Murray, R.M., Frangou, S., 2004. Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 70, 315–329.

Bramon, E., McDonald, C., Croft, R.J., Landau, S., Filbey, F., Gruzeliier, J.H., Sham, P.C., Frangou, S., Murray, R.M., 2005. Is the P300 wave an endophenotype for schizophrenia? A meta-analysis and a family study. *NeuroImage* 27, 960–968.

Brook, M., 1984. Psychosis after cannabis abuse. *BMJ* 288, 1381 (Clinical research ed.).

Broyd, 2016, Mismatch Negativity and P50 Sensory Gating in Abstinent Former Cannabis Users (Neural Plasticity).

Butovsky, E., Juknat, A., Goncharov, I., Elbaz, J., Eilam, R., Zangen, A., Vogel, Z., 2005. In vivo up-regulation of brain-derived neurotrophic factor in specific brain areas by chronic exposure to delta-tetrahydrocannabinol. *J. Neurochem.* 93, 802–811.

Cahn, W., Hulshoff Pol, H.E., Caspers, E., van Haren, N.E., Schnack, H.G., Kahn, R.S., 2004. Cannabis and brain morphology in recent-onset schizophrenia. *Schizophr. Res.* 67, 305–307.

- Campbell, A.M., Evans, M., Thomson, J.L., Williams, M.J., 1971. Cerebral atrophy in young cannabis smokers. *Lancet* 2, 1219–1224.
- Chan, G.C., Hinds, T.R., Impey, S., Storm, D.R., 1998. Hippocampal neurotoxicity of delta9-tetrahydrocannabinol. *J. Neurosci.* 18, 5322–5332.
- Chopra, G.S., Smith, J.W., 1974. Psychotic reactions following cannabis use in East Indians. *Arch. Gen. Psychiatry* 30, 24–27.
- Conrad, D.G., Elsmore, T.F., Sodetz, F.J., 1972. 9-tetrahydrocannabinol: dose-related effects on timing behavior in chimpanzee. *Science* 175, 547–550 New York, N.Y.
- Cohen, J., Morrison, S., Greenberg, J., Saidinejad, M., 2012. Clinical presentation of intoxication due to synthetic cannabinoids. *Pediatrics*.
- D'Souza, D.C., 2007. Cannabinoids and psychosis. *Int. Rev. Neurobiol.* 78, 289–326.
- D'Souza, D.C., Perry, E., MacDougall, L., Ammerman, Y., Cooper, T., Wu, Y.T., Braley, G., Gueorguieva, R., Krystal, J.H., 2004. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology* 29, 1558–1572.
- D'Souza, D.C., Abi-Saab, W.M., Madonick, S., Forselius-Bielen, K., Doersch, A., Braley, G., Gueorguieva, R., Cooper, T.B., Krystal, J.H., 2005. Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol. Psychiatry* 57, 594–608.
- D'Souza, D.C., Pittman, B., Perry, E., Simen, A., 2008a. Preliminary evidence of cannabinoid effects on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in humans. *Psychopharmacology (Berl.)*.
- D'Souza, D.C., Ranganathan, M., Braley, G., Gueorguieva, R., Zimolo, Z., Cooper, T., Perry, E., Krystal, J., 2008b. Blunted psychotomimetic and amnesic effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in frequent users of cannabis. *Neuropsychopharmacology* 33, 2505–2516.
- D'Souza, D.C., Sewell, R.A., Ranganathan, M., 2009. Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 259, 413–431.
- D'Souza, D.C., Fridberg, D.J., Skosnik, P.D., Williams, A., Roach, B., Singh, N., Carbutto, M., Elander, J., Schnakenberg, A., Pittman, B., Sewell, R.A., Ranganathan, M., Mathalon, D., 2012. Dose-related modulation of event-related potentials to novel and target stimuli by intravenous delta(9)-THC in humans. *Neuropsychopharmacology*.
- Davalos, D.B., Kisley, M.A., Ross, R.G., 2003. Effects of interval duration on temporal processing in schizophrenia. *Brain Cogn.* 52, 295–301.
- Dekker, N., Schmitz, N., Peters, B.D., van Amelsvoort, T.A., Linszen, D.H., de Haan, L. Cannabis use and callosal white matter structure and integrity in recent-onset schizophrenia. *Psychiatry Res.* 181, 51–56. Derkinderen, P., Valjent, E., Toutant, M., Corvol, J.C., Enslin, H., Ledent, C., Trzaskos, J., Caboche, J., Girault, J.A., 2003. Regulation of extracellular signal-regulated kinase by cannabinoids in hippocampus. *J. Neurosci.* 23, 2371–2382.
- Dissanayake, D.W., Zachariou, M., Marsden, C.A., Mason, R., 2008. Auditory gating in rat hippocampus and medial prefrontal cortex: effect of the cannabinoid agonist WIN55,212-2. *Neuropharmacology* 55, 1397–1404.
- Eggan, S.M., Lewis, D.A., 2007. Immunocytochemical distribution of the cannabinoid CB1 receptor in the primate neocortex: a regional and laminar analysis. *Cereb. Cortex* 17, 175–191.
- Emrich, H.M., Weber, M.M., Wendl, A., Zihl, J., von Meyer, L., Hanisch, W., 1991. Reduced binocular depth inversion as an indicator of cannabis-induced censorship impairment. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 40, 689–690.
- Frank, M.J., Moustafa, A.A., Haughey, H.M., Curran, T., Hutchison, K.E., 2007. Genetic triple dissociation reveals multiple roles for dopamine in reinforcement learning. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 104, 16311–16316.
- Garcia-Gil, L., Romero, J., Ramos, J.A., Fernandez-Ruiz, J.J., 1999. Cannabinoid receptor binding and mRNA levels in several brain regions of adult male and female rats perinatally exposed to delta9-tetrahydrocannabinol. *Drug Alcohol Depend.* 55, 127–136.
- Galve-Roperh, I., Palazuelos, J., Aguado, T., Guzman, M., 2009. The endocannabinoid system and the regulation of neural development: potential implications in psychiatric disorders. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 259, 371–382.

- Gobbi, G., Bambico, F.R., Mangieri, R., Bortolato, M., Campolongo, P., Solinas, M., Cassano, T., Morgese, M.G., Debonnel, G., Duranti, A., Tontini, A., Tarzia, G., Mor, M., Trezza, V., Goldberg, S.R., Cuomo, V., Piomelli, D., 2005. Antidepressant-like activity and modulation of brain monoaminergic transmission by blockade of anandamide hydrolysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 102, 18620–18625.
- Goldschmidt, L., Day, N.L., Richardson, G.A., 2000. Effects of prenatal marijuana exposure on child behavior problems at age 10. *Neurotoxicol. Teratol.* 22, 325–336.
- Grossman, W., 1969. Adverse reactions associated with cannabis products in India. *Ann. Intern. Med.* 70, 529–533.
- Grunwald, T., Boutros, N.N., Pezer, N., von Oertzen, J., Fernandez, G., Schaller, C., Elger, C.E., 2003. Neuronal substrates of sensory gating within the human brain. *Biol. Psychiatry* 53, 511–519.
- Halikas, J., Weller, R., Morse, C., 1982. Effects of regular marijuana use on sexual performance. *J. Psychoactive Drugs* 14, 59–70.
- Hall, W., Solowij, N., 1998. Adverse effects of cannabis. *Lancet* 352, 1611–1616.
- Han, C.J., Robinson, J.K., 2001. Cannabinoid modulation of time estimation in the rat. *Behav. Neurosci.* 115, 243–246.
- Harkany, T., Guzman, M., Galve-Roperh, I., Berghuis, P., Devi, L.A., Mackie, K., 2007. The emerging functions of endocannabinoid signaling during CNS development. *Trends Pharmacol. Sci.* 28, 83–92.
- Hart, C.L., van Gorp, W., Haney, M., Foltin, R.W., Fischman, M.W., 2001. Effects of acute smoked marijuana on complex cognitive performance. *Neuropsychopharmacology* 25, 757–765.
- Heinrichs, R.W., Zakzanis, K.K., 1998. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 12, 426–445.
- Heishman, S.J., Huestis, M.A., Henningfield, J.E., Cone, E.J., 1990. Acute and residual effects of marijuana: profiles of plasma THC levels, physiological, subjective, and performance measures. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 37, 561–565.
- Henquet, C., Rosa, A., Krabbendam, L., Papiol, S., Fananas, L., Drukker, M., Ramaekers, J.G., van Os, J., 2006. An experimental study of catechol-o-methyltransferase Val158Met moderation of delta-9-tetrahydrocannabinol-induced effects on psychosis and cognition. *Neuropsychopharmacology* 31, 2748–2757.
- Hicks, R.E., Gualtieri, C.T., Mayo Jr., J.P., Perez-Reyes, M., 1984. Cannabis, atropine, and temporal information processing. *Neuropsychobiology* 12, 229–237.
- Hooker, W.D., Jones, R.T., 1987. Increased susceptibility to memory intrusions and the Stroop interference effect during acute marijuana intoxication. *Psychopharmacology* 91, 20–24.
- Isbell, H., Jasinski, D.R., 1969. A comparison of LSD-25 with (-)-delta-9-trans-tetrahydrocannabinol (THC) and attempted cross tolerance between LSD and THC. *Psychopharmacologia* 14, 115–123.
- Jager, G., Van Hell, H.H., De Win, M.M., Kahn, R.S., Van Den Brink, W., Van Ree, J.M., Ramsey, N.F., 2007. Effects of frequent cannabis use on hippocampal activity during an associative memory task. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 17, 289–297.
- James, A., Hough, M., James, S., Winmill, L., Burge, L., Nijhawan, S., Matthews, P.M., Zarei, M., 2011. Greater white and grey matter changes associated with early cannabis use in adolescent-onset schizophrenia (AOS). *Schizophr. Res.* 128, 91–97.
- Jeon, Y.W., Polich, J., 2003. Meta-analysis of P300 and schizophrenia: patients, paradigms, and practical implications. *Psychophysiology* 40, 684–701.
- Jiang, W., Zhang, Y., Xiao, L., Van Cleemput, J., Ji, S.P., Bai, G., Zhang, X., 2005. Cannabinoids promote embryonic and adult hippocampus neurogenesis and produce anxiolytic- and antidepressant-like effects. *J. Clin. Invest.* 115, 3104–3116.
- Jutras-Aswad, D., DiNieri, J.A., Harkany, T., Hurd, Y.L., 2009. Neurobiological consequences of maternal cannabis on human fetal development and its neuropsychiatric outcome. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 259, 395–412.
- Keeler, M.H., Moore, E., 1974. Paranoid reactions while using marijuana. *Dis. Nerv. Syst.* 35, 535–536.

- Kempel, P., Lampe, K., Parnefjord, R., Hennig, J., Kunert, H.J., 2003. Auditory-evoked potentials and selective attention: different ways of information processing in cannabis users and controls. *Neuropsychobiology* 48, 95–101.
- Kolansky, H., Moore, W.T., 1971. Effects of marijuana on adolescents and young adults. *J Psychiatr. Nurs. Ment. Health Serv.* 9, 9–16.
- Kuepper, R., van Os, J., Lieb, R., Wittchen, H.U., Hofler, M., Henquet, C., 2011b. Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study. *BMJ* 342, d738.
- Kumra, S., Robinson, P., Tambyraja, R., Jensen, D., Schimunek, C., Hourri, A., Reis, T., Lim, K., 2012. Parietal lobe volume deficits in adolescents with schizophrenia and adolescents with cannabis use disorders. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 51, 171–180.
- Landfield, P.W., Cadwallader, L.B., Vinsant, S., 1988. Quantitative changes in hippocampal structure following long-term exposure to delta 9-tetrahydrocannabinol: possible mediation by glucocorticoid systems. *Brain Res.* 443, 47–62.
- Lawston, J., Borella, A., Robinson, J.K., Whitaker-Azmitia, P.M., 2000. Changes in hippocampal morphology following chronic treatment with the synthetic cannabinoid WIN 55,212-2. *Brain Res.* 877, 407–410.
- Leweke, M., Kampmann, C., Radwan, M., Dietrich, D.E., Johannes, S., Emrich, H.M., Munte, T.F., 1998. The effects of tetrahydrocannabinol on the recognition of emotionally charged words: an analysis using event-related brain potentials. *Neuropsychobiology* 37, 104–111.
- Leweke, F.M., Schneider, U., Radwan, M., Schmidt, E., Emrich, H.M., 2000. Different effects of nabilone and cannabidiol on binocular depth inversion in man. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 66, 175–181.
- Lichtman, A.H., Varvel, S.A., Martin, B.R., 2002. Endocannabinoids in cognition and dependence. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 66, 269–285.
- Luntz-Leybman, V., Bickford, P.C., Freedman, R., 1992. Cholinergic gating of response to auditory stimuli in rat hippocampus. *Brain Res.* 587, 130–136.
- Maj, P.F., Collu, M., Fadda, P., Cattaneo, A., Racagni, G., Riva, M.A., 2007. Long-term reduction of brain-derived neurotrophic factor levels and signaling impairment following prenatal treatment with the cannabinoid receptor 1 receptor agonist (R)-(+)-[2,3-dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinyl-methyl) pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-yl]-1-naphthalenylmethanone. *Eur. J. Neurosci.* 25, 3305–3311.
- Manrique-Garcia, 2011. Cannabis, schizophrenia and other non-affective psychoses: 35 years of follow-up of a population-based cohort, *Psychological Medicine*, 30 août 2011.
- Marks, D.F., MacAvoy, M.G., 1989. Divided attention performance in cannabis users and non-users following alcohol and cannabis separately and in combination. *Psychopharmacology* 99, 397–401.
- Mata, I., Perez-Iglesias, R., Roiz-Santianez, R., Tordesillas-Gutierrez, D., Pazos, A., Gutierrez, A., Vazquez-Barquero, J.L., Crespo-Facorro, B., 2010. Gyrfication brain abnormalities associated with adolescence and early-adulthood cannabis use. *Brain Res.* 1317, 297–304.
- Marshall, C., 1897. The active principle of Indian hemp; a preliminary communication. *Lancet* 1, 235–238.
- Mathew, R.J., Wilson, W.H., Turkington, T.G., Coleman, R.E., 1998. Cerebellar activity and disturbed time sense after THC. *Brain Res.* 797, 183–189.
- Matochik, J.A., Eldreth, D.A., Cadet, J.L., Bolla, K.I., 2005. Altered brain tissue composition in heavy marijuana users. *Drug Alcohol Depend.* 77, 23–30.
- Mayor's Committee on Marijuana, 1944. The LaGuardia Committee Report: The Marijuana Problem in the City of New York. The New York Academy of Medicine, New York.
- McClure, G.Y., McMillan, D.E., 1997. Effects of drugs on response duration differentiation. VI: differential effects under differential reinforcement of low rates of responding schedules. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 281, 1368–1380.
- McDonald, J., Schleifer, L., Richards, J.B., de Wit, H., 2003. Effects of THC on behavioral measures of impulsivity in humans. *Neuropsychopharmacology* 28, 1356–1365.
- Medina, K.L., Hanson, K.L., Schweinsburg, A.D., Cohen-Zion, M., Nagel, B.J., Tapert, S.F., 2007a. Neuropsychological functioning in adolescent marijuana users: subtle deficits detectable after a month of abstinence. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 13, 807–820.

- Medina, K.L., Nagel, B.J., Park, A., McQueeney, T., Tapert, S.F., 2007b. Depressive symptoms in adolescents: associations with white matter volume and marijuana use. *J. Child Psychol. Psychiatry* 48, 592–600.
- Miller, L.L., McFarland, D., Cornett, T.L., Brightwell, D., 1977. Marijuana and memory impairment: effect on free recall and recognition memory. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 7, 99–103.
- Millman, R.B., Sbriglio, R., 1986. Patterns of use and psychopathology in chronic marijuana users. *Psychiatr. Clin. North Am.* 9, 533–545.
- Molina-Holgado, F., Alvarez, F.J., Gonzalez, I., Antonio, M.T., Leret, M.L., 1997. Maternal exposure to delta 9-tetrahydrocannabinol (delta 9-THC) alters indolamine levels and turnover in adult male and female rat brain regions. *Brain Res. Bull.* 43, 173–178.
- Moreau, J., 1973. *Hashish and Mental Illness*. Raven, New York.
- Morrison, P.D., Zois, V., McKeown, D.A., Lee, T.D., Holt, D.W., Powell, J.F., Kapur, S., Murray, R.M., 2009. The acute effects of synthetic intravenous delta9-tetrahydrocannabinol on psychosis, mood and cognitive functioning. *Psychol. Med.* 39, 1607–1616.
- Mulder, J., Aguado, T., Keimpema, E., Barabas, K., Ballester Rosado, C.J., Nguyen, L., Monory, K., Marsicano, G., Di Marzo, V., Hurd, Y.L., Guillemot, F., Mackie, K., Lutz, B., Guzman, M., Lu, H.C., Galve-Roperh, I., Harkany, T., 2008. Endocannabinoid signaling controls pyramidal cell specification and long-range axon patterning. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 105, 8760–8765.
- Oudin, M.J., Gajendra, S., Williams, G., Hobbs, C., Lalli, G., Doherty, P., 2011. Endocannabinoids regulate the migration of sub-ventricular zone-derived neuroblasts in the postnatal brain. *J. Neurosci.* 31, 4000–4011.
- Patrick, G., Straumanis, J.J., Struve, F.A., Fitz-Gerald, M.J., Leavitt, J., Manno, J.E., 1999. Reduced P50 auditory gating response in psychiatrically normal chronic marijuana users: a pilot study. *Biol. Psychiatry* 45, 1307–1312.
- Patrick, G., Struve, F.A., 2000. Reduction of auditory P50 gating response in marijuana users: further supporting data. *Clin. Electroencephalogr.* 31, 88–93.
- Patterson, J.V., Hetrick, W.P., Boutros, N.N., Jin, Y., Sandman, C., Stern, H., Potkin, S., Bunney Jr., W.E., 2008. P50 sensory gating ratios in schizophrenics and controls: a review and data analysis. *Psychiatry Res.* 158, 226–247.
- Peters, B.D., de Haan, L., Vlieger, E.J., Majoie, C.B., den Heeten, G.J., Linszen, D.H., 2009. Recent-onset schizophrenia and adolescent cannabis use: MRI evidence for structural hyperconnectivity? *Psycho-pharmacol. Bull.* 42, 75–88.
- Potter, D., Summerfelt, A., Gold, J., Buchanan, R.W., 2006. Review of clinical correlates of P50 sensory gating abnormalities in patients with schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 32, 692–700.
- Psychoyos, D., Hungund, B., Cooper, T., Finnell, R.H., 2008. A cannabinoid analogue of delta9-tetrahydrocannabinol disrupts neural development in chick. *Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol.* 83, 477–488.
- Psychoyos, D., Vinod, K.Y., Cao, J., Xie, S., Hyson, R.L., Wlodarczyk, B., He, W., Cooper, T.B., Hungund, B.L., Finnell, R.H., 2012. Cannabinoid receptor 1 signaling in embryo neurodevelopment. *Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol.*
- Rais, M., Cahn, W., Van Haren, N., Schnack, H., Caspers, E., Hulshoff Pol, H., Kahn, R., 2008. Excessive brain volume loss over time in cannabis-using first-episode schizophrenia patients. *Am. J. Psychiatry* 165, 490–496.
- Ranganathan, M., D'Souza, D.C., 2006. The acute effects of cannabinoids on memory in humans: a review. *Psychopharmacology (Berl.)* 188, 425–444.
- Rapoport, J.L., Addington, A.M., Frangou, S., Psych, M.R., 2005. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol. Psychiatry* 10, 434–449.
- Renault, P.F., Schuster, C.R., Freedman, D.X., Sikic, B., de Mello, D.N., 1974. Repeat administration of marijuana smoke to humans. *Arch. Gen. Psychiatry* 31, 95–102.
- Rubino, T., Vigano, D., Premoli, F., Castiglioni, C., Bianchessi, S., Zippel, R., Parolaro, D., 2006. Changes in the expression of G protein-coupled receptor kinases and beta-arrestins in mouse brain during cannabinoid tolerance: a role for RAS-ERK cascade. *Mol. Neurobiol.* 33, 199–213.
- Rubino, T., Realini, N., Braidà, D., Guidi, S., Capurro, V., Vigano, D., Guidali, C., Pinter, M., Sala, M., Bartsaghi, R., Parolaro, D., 2009. Changes in hippocampal morphology and neuroplasticity induced by adolescent THC treatment are associated with cognitive impairment in adulthood. *Hippocampus* 19, 763–772.

- Medina et al., 2007a ; ; Matochik et al., 2005 ; Medina et al., 2007c ; Cousijn et al., 2012 ; Solowij et al., 2011 ; Mata et al., 2010.
- Semple, D.M., Ramsden, F., McIntosh, A.M., 2003. Reduced binocular depth inversion in regular cannabis users. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 75, 789–793.
- Siler, J.F., Sheep, W.L., Bates, L.B., Clark, G.F., Cook, G.W., Smith, W.A., 1933. Marihuana smoking in Panama. *Mil. Surg.* 73, 269–280.
- Schulze, G.E., McMillan, D.E., Bailey, J.R., Scallet, A., Ali, S.F., Slikker Jr., W., Paule, M.G., 1988. Acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in rhesus monkeys as measured by performance in a battery of complex operant tests. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 245, 178–186.
- Sewell, A., D'Souza, D.C., 3 April 2011. Impairment of Time Estimation and Reproduction by Δ^9 -THC.
- Smith, D.E., 1968. Acute and chronic toxicity of marijuana. *J. Psychedelic Drugs* 2, 37–47.
- Solowij, N., 1995. Do cognitive impairments recover following cessation of cannabis use? *Life Sci.* 56, 2119–2126.
- Solowij, N., Michie, P.T., Fox, A.M., 1991. Effects of long-term cannabis use on selective attention: an event-related potential study. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 40, 683–688.
- Solowij, N., Yucel, M., Respondek, C., Whittle, S., Lindsay, E., Pantelis, C., Lubman, D.I., 2011. Cerebellar white-matter changes in cannabis users with and without schizophrenia. *Psychol. Med.* 41, 2349–2359.
- Stone, J.M., Morrison, P.D., Nottage, J., Bhattacharyya, S., Feilding, A., McGuire, P.K., 2010. Delta-9-tetrahydrocannabinol disruption of time perception and of self-timed actions. *Pharmacopsychiatry* 43, 236–237.
- Spencer, D.J., 1971. Cannabis-induced psychosis. *Int. J. Addict.* 6, 323–326.
- Szeszko, P.R., Robinson, D.G., Sevy, S., Kumra, S., Rupp, C.I., Betensky, J.D., Lencz, T., Ashtari, M., Kane, J.M., Malhotra, A.K., Gunduz-Bruce, H., Napolitano, B., Bilder, R.M., 2007. Anterior cingulate grey-matter deficits and cannabis use in first-episode schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 190, 230–236.
- Talbott, J.A., Teague, J.W., 1969. Marihuana psychosis. Acute toxic psychosis associated with the use of cannabis derivatives. *JAMA* 210, 299–302.
- Tennant Jr., F.S., Groesbeck, C.J., 1972. Psychiatric effects of hashish. *Arch. Gen. Psychiatry* 27, 133–136.
- Thacore, V.R., 1973. Bhang psychosis. *Br. J. Psychiatry* 123, 225–229.
- Thaker, G.K., 2008. Neurophysiological endophenotypes across bipolar and schizophrenia psychosis. *Schizophr. Bull.* 34, 760–773.
- Tinklenberg, J.R., Kopell, B.S., Melges, F.T., Hollister, L.E., 1972. Marihuana and alcohol, time production and memory functions. *Arch. Gen. Psychiatry* 27, 812–815.
- Turetsky, B.I., Calkins, M.E., Light, G.A., Olincy, A., Radant, A.D., Swerdlow, N.R., 2007. Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: the viability of selected candidate measures. *Schizophr. Bull.* 33, 69–94.
- Tzilos, G.K., Cintron, C.B., Wood, J.B., Simpson, N.S., Young, A.D., Pope Jr., H.G., Yurgelun-Todd, D.A., 2005. Lack of hippocampal volume change in long-term heavy cannabis users. *Am. J. Addict.* 14, 64–72.
- Valjent, E., Pages, C., Rogard, M., Besson, M.J., Maldonado, R., Caboche, J., 2001. Delta 9-tetrahydrocannabinol-induced MAPK/ERK and Elk-1 activation in vivo depends on dopaminergic transmission. *Eur. J. Neurosci.* 14, 342–352.
- Van Os, J., Bak, M., Hanssen, M., Bijl, R.V., de Graaf, R., Verdoux, H., 2002. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am. J. Epidemiol.* 156, 319–327.
- Wang, X., Dow-Edwards, D., Anderson, V., Minkoff, H., Hurd, Y.L., 2004. In utero marijuana exposure associated with abnormal amygdala dopamine D2 gene expression in the human fetus. *Biol. Psychiatry* 56, 909–915.

Watson, S., Chambers, D., Hobbs, C., Doherty, P., Graham, A., 2008. The endocannabinoid receptor, CB1, is required for normal axonal growth and fasciculation. *Mol. Cell. Neurosci.* 38, 89–97.

Weinberger, D.R., 1996. On the plausibility of “the neurodevelopmental hypothesis” of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 14, 1S–11S.

Williams, E.H., Himmelsbach, C.K., Lloyd, B.J., Ruble, D.C., Wikler, A., 1946. Studies on marijuana and parahexyl compound. *Public Health Rep.* 61, 1059–1083.

Wilson, R.I., Nicoll, R.A., 2002. Endocannabinoid signaling in the brain. *Science* 296, 678–682.

Wilson, W., Mathew, R., Turkington, T., Hawk, T., Coleman, R.E., Provenzale, J., 2000. Brain morphological changes and early marijuana use: a magnetic resonance and positron emission tomography study. *J. Addict. Dis.* 19, 1–22.

Wobrock, T., Sittinger, H., Behrendt, B., D’Amelio, R., Falkai, P., 2009. Comorbid substance abuse and brain morphology in recent-onset psychosis. *Eur.*