

SCIENCES DE LA VIE ET DE LA TERRE

Mettre en œuvre son enseignement dans la classe

Thème 3 : le corps humain et la santé

Une association entre l'usage de cannabis et le développement de psychoses a été suspectée depuis longtemps.

Démarche de construction des documents

La suite de la ressource a pour but d'expliquer les choix qui ont conduit à sélectionner les études présentées dans les documents. 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.

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 XIX^e s., le psychiatre Jacques-Joseph Moreau a décrit les effets psychomimétiques du hashish. De nombreux rapports anecdotiques depuis le XIX^e s. (cf. tableau 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 mégalomaniaques, 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 tableau 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 éloquente, c'est pourquoi cette solution a été envisagée dans la première partie de la ressource. L'existence de nombreux rapports pourrait toutefois être mentionnée.

Tableau 1 : quelques rapports anecdotiques d'effets du cannabis sur le comportement

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 mégalomaniaques après l'usage de cannabis.
1968	Smith	Description : <ul style="list-style-type: none"> 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 mégalomaniaques, 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.

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 le tableau 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 tableau 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.

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

Le tableau 3 permet de constater que de nombreuses études permettent de mettre en évidence que le cannabis ou le Δ^9 -THC provoque le panel complet des symptômes positifs et négatifs et les déficits cognitifs décrits dans les cas de schizophrénie.

D'autres études (cf. tableau 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).

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

Dans le tableau 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).

Tableau 2 : quelques études épidémiologiques

ÉTUDES	CONCLUSIONS	TENTATIVES DE PRISE EN COMPTE DES BIAIS
Symptômes positifs		
Andreasson et al., 1987 : <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 	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.	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.
Zammit et al, 2002 : <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 	Les risques relatifs sont dans cette étude de 2,2 et 6,7.	En prenant en compte davantage de paramètres prémorbides (exemple : 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). 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.
Van Os et al., 2002 : <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 1999 : 4 848 	Plus de 50 % des individus ayant des psychoses ont consommé du cannabis.	Malgré la taille de l'échantillon, uniquement 10 personnes correspondaient à des cas de psychose et 38 présentaient quelques items de l'échelle BPRS.
Kuepper et al., 2011b : <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 	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.	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.
Arseneault et al., 2002 <ul style="list-style-type: none"> étude sur 26 ans 1 037 individus en Nouvelle-Zélande 	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.	Contrôle de la présence de troubles psychotiques à 11 ans (par un questionnaire).
Manrique-Garcia et al., 2011 : <ul style="list-style-type: none"> étude sur 35 ans 50 087 hommes suédois inscrits au service militaire (questionnaire) 	Le risque est 3,7 fois plus élevé de développer une schizophrénie lorsqu'il y a 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).	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.
Symptômes négatifs		
Études « association entre cannabis et syndrome amotivationnel » : Halikas et al., 1982 ; Hall and Solowij, 1998 ; Kolansky and Moore, 1971 ; Millman et Sbriglio 1986 ; Sbriglio, 1986 ; Tennant and Groesbeck, 1972	Une association a été mise en évidence.	Les critères de classification de la maladie étant sujets à débats, il est difficile d'exploiter ces études.

ÉTUDES	CONCLUSIONS	TENTATIVES DE PRISE EN COMPTE DES BIAIS
Déficits cognitifs		
Halikas et al., 1982 ; Hall and Solowij, 1998 ; Kolansky and Moore, 1971 ; Millman and Sbriglio, 1986 ; Tennant and Groesbeck, 1972	Des résultats très contradictoires entre les études.	Aucune de ces études n'a pris en compte l'existence de déficits cognitifs antérieurs à l'usage de cannabis.

Tableau 3 : des expériences ayant pour but de relier les symptômes à l'usage de cannabis

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 Δ^9 -THC en double-aveugle, randomisée, contrôlée par placebo.	Symptômes psychotiques positifs et négatifs et déficits cognitifs passagers.
Andreassen 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 Δ^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, Δ^9 -THC ou de cannabinoïdes synthétiques.	Déficits cognitifs (chez les humains, primates et rongeurs), certains correspondent à des déficits significatifs de la schizophrénie.

Tableau 4 : des expériences ayant pour but de mettre en évidence des effets du cannabis sur le fonctionnement du cerveau

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 schizophréniques.	Suppression de la P50 chez les individus schizophréniques (barrage sensoriel auditif).
Dissanayake et al., 2008 ; Zachariou et al., 2008	Mesures de l'onde N2 chez des individus schizophréniques.	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 ; Egan 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, Broyd 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 schizophréniques.	Diminution de l'amplitude et augmentation de la latence de la P300 chez les individus schizophréniques. 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.

Tableau 5 : des expériences ayant pour but de mettre en évidence des effets du cannabis sur la structure du

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.

SOURCES	EXPÉRIENCES	RÉSULTATS
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 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).

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 (Jutras-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.

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.

[Ensemble des références pour construire l'analyse de cette séquence](#)