

Schizophrénie, cannabis, système endocannabinoïde

Hélène Ollat

A. Introduction

Le cannabis est l'une des drogues les plus consommées, du fait de ses effets "plaisants" (sensation de bien-être, euphorie, sédation...). Et sa consommation a augmenté fortement chez les adolescents et les jeunes adultes pendant les vingt dernières années.

On sait depuis longtemps qu'une forte dose de cannabis induit des troubles psychotiques de courte durée (paragraphe B).

Cependant le cannabis est, après le tabac et l'alcool, la drogue la plus consommée par les schizophrènes, dans l'espoir de réduire leurs symptômes négatifs et/ou les effets secondaires des antipsychotiques. Mais parallèlement le cannabis aggrave les troubles psychotiques positifs, et augmente leur durée ; en outre il augmente le risque de rechutes (par ex : 1-4).

L'usage important du cannabis à l'adolescence augmente le risque de troubles psychotiques ultérieurs, et ce particulièrement chez les sujets prédisposés à ces troubles (paragraphe C). Et cette prédisposition est associée à des facteurs génétiques ainsi qu'à un dysfonctionnement du système endocannabinoïde (paragraphe D).

B. Les effets aigus du cannabis

1. En 1845 *Moreau de Tours* a publié une étude où lui-même, quelques-uns de ses élèves et de ses patients ont consommé une très forte dose de cannabis. Il a ainsi observé que le cannabis peut précipiter "des réactions psychotiques aiguës, durant généralement pendant quelques heures mais pouvant durer pendant quelques jours" (5).

Plus de cent ans après *Ames* a administré des doses contrôlées de cannabis chez ses collaborateurs, et il a observé que ceux-ci ont développé des hallucinations et des illusions. En outre les plus fortes doses ont induit des idées paranoïdes, les sujets se plaignant par exemple d'avoir été hypnotisés ou d'avoir reçu à leur insu un électrochoc cérébral (6).

Dans les années 1970-1980 d'autres auteurs ont confirmé que le cannabis peut induire des hallucinations visuelles

et/ou auditives, ainsi que des idées de persécution (par ex : 7-8).

2. Récemment *D'Souza et coll.* (9) ont évalué les effets aigus de l'administration intraveineuse du Δ^9 -THC^(a) (2.5 et 5 mg) dans une étude double aveugle et contrôlée par un placebo, menée chez des consommateurs de cannabis mais ne remplissant les critères d'un "abus de cannabis" (ceci pour éviter l'exposition d'individus "naïfs" à ce dernier). Ils ont observé que le Δ^9 -THC induit, transitoirement et de façon dose-dépendante, des troubles schizophréniques positifs et négatifs ainsi que des troubles de la perception, un déficit de la mémoire de travail et de la mémoire épisodique et des troubles de l'attention. Autrement dit cette étude a montré que le Δ^9 -THC induit transitoirement des comportements, des symptômes et des déficits cognitifs ressemblant à ceux des schizophrènes.

3. Des études menées chez le rat ont montré que le cannabis potentialise de façon indirecte l'activité des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (via l'inhibition des neurones GABAergiques du Nucleus Accumbens qui se projettent sur l'aire tegmentale ventrale, et des interneurons GABAergiques de cette dernière) (10).

Aussi peut-on penser que ceci est le mécanisme des troubles psychotiques induits par le cannabis.

Cette hypothèse est confortée par un "cas clinique" (11). Il s'agit d'un schizophrène, âgé de 38 ans, consommant du cannabis depuis l'adolescence mais sans "abus" selon les critères du DSM-IV, et hospitalisé lors d'une rechute consécutive à l'arrêt de son traitement. Il a alors participé à une étude en SPECT^(b) visant à évaluer la relation entre les effets des antipsychotiques et "l'état" des récepteurs dopaminergiques de type D2 dans le striatum. Au milieu de l'acquisition des images il a demandé de faire une pause, ce qui lui a permis de fumer un joint de cannabis. Et les images ultérieures ont montré une diminution de la fixation du radioligand aux récepteurs D2, ce qui témoigne sans doute d'une augmentation de l'activité dopaminergique.

(a) Δ^9 -THC : Δ^9 -tétrahydrocannabinol, la principale molécule psychoactive du cannabis

(b) SPECT : Single Photon Emission Computed Tomography

C. Cannabis et risque de troubles psychotiques

1. Une série d'études longitudinales menées dans des populations générales a montré que la consommation du cannabis pendant l'adolescence augmente le risque de troubles psychotiques ultérieurs. Seuls quelques exemples sont rapportés ici.

- La première étude a été menée par *Andreasson et coll.* (12), qui ont suivi presque 50 000 jeunes conscrits suédois (18 – 20 ans) pendant 15 ans. Ces auteurs ont observé que les conscrits qui avaient consommé plus de 50 fois du cannabis avaient un risque de développer une schizophrénie six fois plus important que le risque des conscrits n'ayant jamais usé du cannabis.

Secondairement cette cohorte a été suivie pendant 12 années supplémentaires. Et les auteurs ont précisé que le risque d'une schizophrénie est proportionnel à l'importance de la consommation du cannabis pendant l'adolescence, et qu'il n'est pas modifié si les sujets avaient aussi consommé d'autres substances (13).

- *van Os et coll.* (14) ont suivi pendant 3 ans une cohorte de sujets suédois de la population générale, âgés de 18 à 64 ans. Ils ont observé que l'usage du cannabis à l'entrée prédit une augmentation du risque de symptômes psychotiques ultérieurs chez les sujets qui n'en manifestaient pas à l'entrée. Et cette relation a perduré après avoir contrôlé les effets d'autres drogues (OR : 2.8)^(c).

- Et une revue de la littérature a conclu que le risque d'une psychose est deux fois plus important chez les consommateurs de cannabis (15).

2. Un problème de ces études précédentes est qu'elles ne permettent pas de déterminer si l'usage du cannabis est la cause ou la conséquence des troubles psychotiques. Aussi deux études ont porté sur une cohorte d'enfants, suivis régulièrement depuis leur naissance jusqu'à l'âge adulte.

- *Fergusson et coll.* (16) ont suivi 1265 nouveaux-nés jusqu'à 21 ans. Et ils ont observé une relation entre dépendance au cannabis et risque de symptômes psychotiques aux âges de 18 et 21 ans : le risque est 3.7 fois plus important à l'âge de 18 ans et 2.3 fois plus important à l'âge de 21 ans.

- L'étude menée par *Arseneault et coll.* (17) porte sur 1034 nouveaux-nés, suivis jusqu'à 26 ans. En accord avec les résultats précédents, les auteurs ont observé que

l'usage du cannabis à 15 et 18 ans augmente le risque de troubles psychotiques, ou d'une psychose schizophréniforme^(d) à l'âge de 26 ans.

Le point important est que les auteurs ont aussi évalué la présence de symptômes psychotiques à l'âge de 11 ans, c'est-à-dire avant la consommation de cannabis. Ceci a permis de montrer que l'association entre usage de cannabis et augmentation du risque d'une psychose est indépendante de symptômes psychotiques préexistants.

- En conclusion ces observations plaident fortement contre l'hypothèse "auto-médication", selon laquelle l'usage du cannabis est la conséquence de l'émergence de symptômes psychotiques.

3. D'autres observations laissent penser que le cannabis induit des troubles psychotiques principalement chez les sujets prédisposés à ces troubles : i) la plupart des adolescents qui consomment du cannabis ne développeront pas de psychoses (heureusement...) ii) la consommation de cannabis a augmenté fortement pendant les vingt dernières années, mais l'incidence de troubles psychotiques n'a pas augmenté proportionnellement iii) et le début de troubles schizophréniformes est souvent plus précoce chez les consommateurs de cannabis (18).

Cette hypothèse a été confirmée par des études récentes, dont deux principales.

3.1. *Henquet et coll.* (19) ont suivi une cohorte de 2 437 jeunes gens (en moyenne 18 ans) pendant quatre ans. La prédisposition à une psychose a été auto-évaluée à l'entrée par les échelles "idéation paranoïde" et "psychotisme" du CIDI^(e). Et à la fin de l'étude le diagnostic de troubles psychotiques était porté si au moins deux items de l'échelle "psychose" du CIDI étaient remplis.

Les sujets "prédisposés" n'avaient pas consommé plus de cannabis à l'entrée. Cependant le risque de symptômes psychotiques à la sortie était de 24 % chez ces sujets, alors qu'il était seulement de 6 % chez les sujets "non prédisposés".

3.2. *Verdoux et coll.* (20) ont étudié l'interaction entre usage de cannabis et prédisposition à des troubles psychotiques dans un groupe d'étudiants (n = 79) consommant du cannabis de façon rare ou fréquente.

D'abord la prédisposition à la psychose a été auto-évaluée par la CAPE^(f). Puis les auteurs ont utilisé l'*Experience Sampling Method* (ESM) pour évaluer l'usage de substances et les expériences psychotiques de la vie quotidienne (tableau).

(c) OR : Odds Ratio

(d) Psychose schizophréniforme : une psychose de type schizophrénique, dont les symptômes durent au moins un mois (versus six mois pour le diagnostic de schizophrénie selon le DSM-IV)

(e) CIDI : Composite International Diagnostic Interview

(f) CAPE : Community Assessment Of Psychic Experiences

Les sujets portent un bracelet-montre qui émet de façon inopinée une série de "bips" dans la journée (5 fois dans l'étude menée par Verdoux et coll.).

Après chaque "bip" les sujets doivent interrompre leur activité pour rapporter sur une fiche si ils ont consommé une substance et si ils ont eu des expériences psychotiques depuis la dernière évaluation. Et ce pendant 6-7 jours consécutifs.

Dans cette étude les expériences psychotiques ont été étudiées par quatre questions :

- i) comment pouvez-vous décrire l'ambiance sociale et les personnes que vous avez rencontrées ? (1/ très chaleureux ; 7/ très hostile)
- ii) avez-vous l'impression que quelque chose étrange est arrivé chez vous, ou autour de vous, que vous ne pouvez pas expliquer ? (1/ pas d'étrangeté ; 7/ forte étrangeté)
- iii) avez-vous des expériences sensorielles ou perceptives inhabituelles ? (1/ non, pas du tout ; 7/ très souvent)
- iv) avez-vous l'impression que vos pensées ou vos émotions peuvent être devinées ou influencées (1/ non, pas du tout ; 7/ très souvent)

Tableau. L'Experience Sampling Method et l'étude de Verdoux et coll. (20).

Les conclusions sont que :

- i) quelle que soit l'importance de leur vulnérabilité pour une psychose les sujets ont eu plus d'expériences psychotiques pendant les périodes de consommation de cannabis
- ii) les sujets avec une forte vulnérabilité pour la psychose ont eu plus de perceptions anormales et plus d'influence de la pensée lorsqu'ils consommaient du cannabis
- iii) inversement les effets plaisants du cannabis sur les relations sociales n'ont été observés que chez les sujets avec une faible vulnérabilité

D. Schizophrénie, génétique et système endocannabinoïde

Si le cannabis précipite une psychose principalement chez des sujets "prédisposés", on peut penser que des facteurs génétiques sont impliqués et/ou que la schizophrénie s'accompagne *per se* d'une dysfonction du système endocannabinoïde. De fait diverses observations appuient cette hypothèse.

1. Le gène de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT)

- Plusieurs observations laissent penser que le gène de la COMT est impliqué dans la psychose

- i) ce gène est situé sur le chromosome 22q11, qui a été impliqué dans la schizophrénie (21)
- ii) le syndrome vélo-cardio-facial^(g), qui résulte d'une microdélétion du chromosome 22q est associé à un risque élevé d'une schizophrénie à l'âge adulte
- iii) la COMT a un rôle crucial dans la dégradation de la dopamine, essentiellement dans le cortex préfrontal dorsolatéral. Ceci conduit directement à une diminution de la transmission dopaminergique dans ce dernier (d'où possiblement des troubles de l'attention, des fonctions exécutives et de la mémoire) et indirectement à une augmentation de la transmission dopaminergique mésolimbique (d'où possiblement des hallucinations et des illusions) (22).

- L'activité de la COMT est liée à un polymorphisme fonctionnel de son gène, conduisant au remplacement de son allèle valine en position 158 par un allèle méthionine : elle est plus importante chez les homozygotes Val¹⁵⁸Val, plus faible chez les homozygotes Met¹⁵⁸Met, et intermédiaire chez les hétérozygotes (23). Aussi Caspi et coll. (24) ont évalué les effets du génotype de la COMT sur le risque d'une psychose consécutive à la consommation du cannabis dans une cohorte de 803 sujets suivis depuis leur petite enfance jusqu'à 26 ans. Ils ont ainsi observé que l'usage du cannabis à l'adolescence augmente nettement le risque de troubles psychotiques ou d'un trouble schizophréniforme chez les homozygotes Val¹⁵⁸Val (OR : 10.9), alors qu'il n'a pas cet effet chez les homozygotes Met¹⁵⁸Met (OR : 1.1) et a un faible effet chez les hétérozygotes Val¹⁵⁸Met (OR : 2.5).

(g) Le syndrome vélo-cardio-facial regroupe de nombreuses malformations : fente palatine sous-muqueuse, responsable d'une voix "hypernasale" ; malformation du palais et du coeur ; apparence faciale particulière (face longue, rétrognathie, nez proéminent, pommettes aplaties...). S'y ajoutent des troubles comportementaux et des difficultés de l'apprentissage.

- Secondairement *Henquet et coll.* (25) ont évalué l'impact du génotype de la COMT sur les troubles psychotiques et cognitifs (mémoire épisodique et attention) induits par le Δ^9 -THC, et ce dans trois groupes de jeunes adultes qui avaient tous consommé du cannabis pendant l'année précédente : des patients psychotiques, des parents de premier degré de patients psychotiques et des sujets contrôles.

Ainsi ces auteurs ont observé que, comme attendu, les troubles psychotiques et cognitifs induits par le Δ^9 -THC sont plus sévères chez les porteurs de l'allèle Val¹⁵⁸. Mais ils ont aussi montré que cette sensibilité dépend partiellement d'une prédisposition à la psychose, prédisposition qui peut venir d'une dysfonction du système endocannabinoïde.

2. Système endocannabinoïde

2.1. Les récepteurs cannabinoïdes de type 1

- Les récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CBR1) sont particulièrement nombreux dans les régions cérébrales impliquées dans la pathogénie de la schizophrénie, comme le cortex préfrontal dorsolatéral, le cortex cingulaire antérieur, le cortex cingulaire postérieur, les ganglions de la base l'hippocampe et l'aire tegmentale ventrale (26). Et leur activation y agit sur les transmissions dopaminergiques et glutamatergiques, qui sont toutes deux impliquées dans la schizophrénie (27, 28).

- Un polymorphisme du gène du CBR1 a été associé à un risque plus important pour une schizophrénie hétérozygote (désorganisée) dans une population japonaise (29).

Et des études post-mortem ont montré que la densité des CBR1 est anormalement élevée dans le cortex préfrontal dorsolatéral, le cortex cingulaire antérieur et le cortex cingulaire postérieur des schizophrènes, et ce indépendamment d'une consommation du cannabis (30-32).

2.2. Les endocannabinoïdes

- *Leweke et coll.* (33) ont observé une augmentation du taux de l'anandamide dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) d'un petit groupe de schizophrènes, traités ou non.

Puis *Giuffrida et coll.* (34) ont montré que ce taux est fortement élevé chez des schizophrènes paranoïdes non encore traités et qu'il est inversement proportionnel à l'importance de leurs troubles. Aussi peut-on penser que

la libération de l'anandamide exerce un rétrocontrôle inhibiteur sur "l'hyperdopaminergie" de la schizophrénie aiguë.

Cette hypothèse est renforcée par le fait que le taux de l'anandamide est revenu à la normale chez les patients traités par des antipsychotiques "classiques" (antagonistes D2) et donc on peut penser que ces antipsychotiques normalisent les taux de l'anandamide via l'inhibition des récepteurs D2 (27, 28). En revanche le taux de l'anandamide est resté élevé chez les patients traités par des antipsychotiques "atypiques", qui agissent plus sur les récepteurs 5HT_{2A} que sur les récepteurs D2.

- L'idée selon laquelle l'anandamide a une fonction adaptatrice lors d'un épisode psychotique contraste apparemment avec le fait que le cannabis peut induire des troubles psychotiques.

Une explication possible vient d'une étude récente, menée par *Leweke et coll.* (35). Ces auteurs ont mesuré les taux de l'anandamide dans le LCR de schizophrènes présentant un premier épisode psychotique et non traité, ainsi que dans le LCR de sujets contrôles. Ces deux groupes ont été subdivisés en fonction de l'usage du cannabis : de faible fréquence (0 à 5 fois) et de forte fréquence (plus de 20 fois). Le résultat est que le taux de l'anandamide est plus de 10 fois important chez les patients "forte fréquence" que chez les schizophrènes "faible fréquence" et les sujets contrôles. Autrement dit si l'usage du cannabis dépasse un certain seuil, il peut induire une "down-regulation" de la signalisation anandamide dans le système nerveux central, via une diminution de la synthèse de l'anandamide et /ou une augmentation de sa dégradation (36).

- *De Marchi et coll.* (37) ont mesuré les taux sanguins de l'anandamide ainsi que ceux des ARNm du CBR1, du CBR2^(h) et de la FAAH⁽ⁱ⁾ chez des schizophrènes en phase aiguë, puis après un traitement efficace par des antipsychotiques.

Ils ont observé que le taux de l'anandamide est anormalement élevé avant le traitement, mais revient à la normale après celui-ci. Parallèlement la rémission s'est accompagnée d'une diminution des taux des ARNm du CBR2 et de la FAAH.

Donc une phase aiguë de la schizophrénie s'accompagne aussi d'une altération du système endocannabinoïde sanguin. Ceci peut être lié aux troubles des réponses immunitaires des schizophrènes, troubles qui peuvent aussi être supprimés par des antipsychotiques (38).

(h) Les récepteurs cannabinoïdes de type 2 sont essentiellement présents dans le système immunitaire.

(i) FAAH : Fatty Acid Amid Hydrosylase, une enzyme qui catabolise l'anandamide.

REFERENCES

1. Kundsén P., Vilmar T. Cannabis and neuroleptic agents in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1984 ; 69 : 162-174.
2. Linszen D.H., Dingemans P.M., Lenior M.E. Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1994 ; 51 : 273-279.
3. Kovasznay B., Fleisher J., Tanenberg-Karant M. et coll. Substance use disorder and the early course of illness in schizophrenia and affective psychosis. *Schizophrenia Bull* 1997 ; 23 : 195-201.
4. Degenhardt L., Hall W. The association between psychosis and problematical drug use among Australian adults : findings from the National Survey of Mental Health and Well-Being. *Psychol Med* 2001 ; 31 : 659-668.
5. Moreau de Tours J. Du hashish et de l'aliénation mentale. Paris, Fortin-Masson, 1845.
6. Ames F. A clinical and metabolic study of acute intoxication with *Cannabis sativa* and its role in the model psychoses. *J Ment Sci* 1958 ; 104 : 972-999.
7. Chopra G.S., Smith J.W. Psychotic reactions following cannabis use in East Indians. *Arch Gen Psychiatry* 1974 ; 30 : 24-27.
8. Melges F.T. Tracking difficulties and paranoid ideation during hashish and alcohol intoxication. *Am J Psychiatry* 1976 ; 133 : 1024-1028.
9. D'Souza D.C., Perry E., MacDougall L. et coll. The psychotomimetic effects of intravenous Δ -9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals : implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2004 ; 29 : 1558-1572.
10. Riegel A.C., Lupica C.R. Independent presynaptic and postsynaptic mechanisms regulate endocannabinoid signalling at multiple synapses in the ventral tegmental area. *J Neurosci* 2004 ; 24 : 11070-11078.
11. Voruganti L.N.P., Slomka P., Zabel P. et coll. Cannabis induced dopamine release : an in-vivo SPECT study. *Psychiatry Research* 2001 ; 107 : 173-177.
12. Andreasson S., Allebeck P., Engström A., Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987 ; 2 : 1483-1486.
13. Zammit S., Allebeck P., Andreasson S. et coll. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969 : historical cohort study. *BMJ* 2002 ; 325 : 1-5.
14. van Os J., Bak M., Hanssen M. et coll. Cannabis use and psychosis : a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol* 2002 ; 156 : 319-327.
15. Arseneault L., Cannon M., Witton J., Murray R.M. Causal association between cannabis and psychosis : examination of the evidence. *Br J Psychiatry* 2004 ; 184 : 110-117.
16. Fergusson D.M., Horwood L.J., Swain-Campbell N.R. Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med* 2003 ; 33 : 15-21.
17. Arseneault L., Cannon M., Poulton R. et coll. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis : longitudinal prospective study. *BMJ* 2002 ; 325 : 1212-1213.
18. Hall W. Is cannabis use psychotogenic ? *Lancet* 2006 ; 367 : 193-195.
19. Henquet C., Krabberdam L., Spauwen J. et coll. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis and psychotic symptoms in young people. *BMJ* 2005 ; 330 : 11.
20. Verdoux H., Gindre C., Sorbara F. et coll. Effects of cannabis and psychosis vulnerability in daily life : an experience sampling test study. *Psychological Medicine* 2003 ; 33 : 23-32.
21. Lewis C.M., Levinson D.F., Wise L.H. et coll. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, Part II : schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2003 ; 73 : 34-48.
22. Tunbridge E.M., Harrison P.J., Weinberger D.R. Catechol-O-methyltransferase, cognition, and psychosis : Val¹⁵⁸Met and beyond. *Biol Psychiatry* 2006 ; 60 : 141-151.
23. Lachman H.M., Papolos D.F., Saito T. et coll. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics : description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 1996 ; 6 : 243-250.
24. Caspi A., Moffitt T.E., Cannon M. et coll. Moderation on the effect of adolescence-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene : longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry* 2005 ; 57 : 1117-1127.
25. Henquet C., Rosa A., Krabberdam L. et coll. An experimental study of *catechol-O-methyltransferase* Val¹⁵⁸Met moderation of Δ -9-tetrahydrocannabinol-induced effects on psychosis and cognition. *Neuropsychopharmacology* 2006 ; 31 : 2748-2757.
26. Howlett A.C., Barth T.I., Bonner T.I. et coll. International Union of Pharmacology XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev* 2002 ; 54 : 161-202.
27. Ollat H., Pirot S. Système endocannabinoïde central. *Neuropsychiatrie : Tendances et Débats* 2008a ; 33 : 25-35.
28. Ollat H., Pirot S. Système endocannabinoïde et Maladie de Parkinson. *Neuropsychiatrie : Tendances et Débats* 2008b ; 34 : 23-29.
29. Ujike H., Takaki M., Nakataki et coll. CNR1, central cannabinoid receptor gene, associated with susceptibility to hebephrenic schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002 ; 7 : 515-518.

30. Dean B., Sundram S., Bradbury R. et al. Studies on [3H]CP-55940 binding in the human central nervous system : regional specific changes in density of cannabinoid-1 receptors associated with schizophrenia and cannabis use. *Neuroscience* 2001 ; 103 : 9-15.
31. Zavitzanou K., Garrick T., Huang X.F. Selective antagonist [3H]SR₁₄1716A binding to cannabinoid CB1 receptors is increased in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004 ; 28 : 355-360.
32. Newel K.A., Deng C., Huang X.F. Increased cannabinoid receptor density in the posterior cingulate cortex in schizophrenia. *Exp Brain Res* 2006 ; 172 : 556-560.
33. Leweke F.M., Giuffrida A., Wunster U. et coll. Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *NeuroReport* 1999 ; 10 : 1665-1669.
34. Giuffrida A., Leweke F.M., Gerth C.W. et al. Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacology* 2004 ; 29 : 2108-2114.
35. Leweke F.M., Giuffrida A., Koethe D. et coll. Anandamide levels in cerebrospinal fluid of first-episode schizophrenic patients : impact of cannabis use. *Schizophrenia research* 2007 ; 94 : 29-36.
36. Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signaling. *Nat Rev Neurosci* 2003 ; 4 : 873-884.
37. De Marchi N., De Petrocellis L., Orlando P. et coll. Endocannabinoid signalling in the blood of patients with schizophrenia. *Lipids in Health and Diseases* 2003 ; 2 : 1-9.
38. Muller N., Riedel M., Gruber R. et al. The immune system and schizophrenia. An integrative view. *Ann NY Acad Sci* 2000 ; 917 : 456-467.

Mots clés : *schizophrénie, cannabis, système endocannabinoïde*