

Université de Montréal

La mémoire émotionnelle chez les patients schizophrènes consommateurs de cannabis :

Une étude en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

Par Myriam Durand

**Département des sciences biomédicales, Université de Montréal, Faculté de
médecine**

Mémoire présenté à la Faculté de médecine en vue de l'obtention du grade de
maîtrise en Sciences biomédicales, option Sciences psychiatriques

Mars 2013

© Myriam Durand, 2013

Résumé

Contexte Malgré les conséquences néfastes bien connues de la consommation de cannabis chez les patients souffrant de schizophrénie (SCZ), ces derniers en font usage dans une proportion atteignant 40%. Plusieurs études ont tenté d'éclaircir la nature du lien qui existe entre ces deux problématiques, mais cela demeure à ce jour un sujet d'incertitude. Des études précédentes, dont certaines de notre groupe, ont montré que les patients souffrant de schizophrénie et d'un trouble d'abus de cannabis (SCZCAN) présentaient moins de symptômes négatifs, de meilleures capacités cognitives et un processus de traitement des émotions se rapprochant davantage de la normale.

Objectif La présente étude vise à évaluer la mémoire émotionnelle ainsi que ses corrélats neurobiologiques par imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) chez les SCZCAN en comparaison avec les SCZ. Notre hypothèse est que les SCZCAN vont mieux performer lors d'une tâche de mémoire émotionnelle en comparaison avec les SCZ et qu'ils démontreront des activités dans des régions cérébrales plus étendues et impliquées dans la mémoire et le traitement émotionnel.

Méthode Trois groupes de sujets, soit un groupe de SCZ (N=14), un groupe de SCZCAN (N=14) et un groupe contrôle (N=21) ont participé à une tâche de mémoire émotionnelle lors d'une imagerie par IRMf.

Résultats Les résultats de notre étude ont montré que les SCZCAN performaient mieux que les SCZ dans une tâche de mémoire émotionnelle et montraient des activations dans des régions cérébrales plus étendues à l'IRMf, en particulier celles impliquées dans mémoire et dans le traitement des émotions (cortex orbitofrontal et temporal, hippocampe).

Conclusion Les SCZCAN ont une préservation relative de leur mémoire émotionnelle en comparaison aux SCZ, ce qui est corrélé avec de plus grandes activations cérébrales dans les régions qui jouent un rôle dans la mémoire et le traitement émotionnel.

Mots clés : schizophrénie, cannabis, imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, émotions, mémoire.

Abstract

Context In spite of well-known adverse consequences of cannabis consumption in patients with schizophrenia (SCZ), it is recognized that cannabis use reaches levels as high as 40 % in this population. Recently, a number of studies have attempted to get a better grasp of the relationship between these two conditions, which remains unclear to this day. Previous studies, including some from our group, have shown that cannabis abusing patients (SCZCAN) tend to have less prominent negative symptoms, better cognitive abilities, and that their emotion processing is closer to normal.

Aim The present study aims to compare emotional memory in patients with schizophrenia with or without cannabis abuse, our hypothesis being that SCZCAN will perform better on an emotional memory task and will activate larger brain regions during functional imaging, as compared to SCZ.

Method Three groups of subjects, namely SCZ (N=14), SCZCAN (N=14) and control subjects (N=21) underwent an emotional memory task during a functional magnetic resonance imaging session.

Results Our study showed that the group of SCZCAN performed better than SCZ in a functional memory task and activated larger brain regions during functional imaging, in particular those linked to memory and emotional processing (orbitofrontal and temporal cortex, hippocampus).

Conclusion The group of SCZCAN demonstrated a relative preservation of their emotional memory as compared to SCZ and activated larger brain regions during functional imaging.

Key words: schizophrenia, cannabis, functional magnetic resonance imaging, emotions and memory

Table des matières

RÉSUMÉ	III
ABSTRACT	IV
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	VII
LISTE DES ABRÉVIATIONS	VIII
INTRODUCTION	1
LA SCHIZOPHRÉNIE : ÉPIDÉMIOLOGIE ET ASPECTS PSYCHOSOCIAUX	1
LA SCHIZOPHRÉNIE : ASPECTS CLINIQUES	3
LA SCHIZOPHRÉNIE : LES FACTEURS EN CAUSE	4
SCHIZOPHRÉNIE : LE TRAITEMENT	6
LE TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE	7
SCHIZOPHRÉNIE : LES COMORBIDITES	10
LA SCHIZOPHRÉNIE ET LE CANNABIS	11
LE LIEN ENTRE LA SCHIZOPHRÉNIE ET LE CANNABIS	11
LE LIEN ENTRE LA SCHIZOPHRÉNIE ET LE CANNABIS DU POINT DE VUE BIOLOGIQUE	18
ENDOCANNABINOÏDES ET SCHIZOPHRÉNIE	19
LIEN ENTRE CANNABIS ET SCHIZOPHRÉNIE : RÉSUMÉ ET OUVERTURE SUR LE TRAITEMENT	21
LES ÉMOTIONS DANS LA SCHIZOPHRÉNIE	22
LE TRAITEMENT DES ÉMOTIONS : VUE D'ENSEMBLE	23
LES PARTICULARITÉS DU TRAITEMENT DES ÉMOTIONS DANS LA SCHIZOPHRÉNIE	23
L'HYPOTHÈSE D'UN LIEN AVEC LA MÉMOIRE	26
L'ÉTUDE DE LA MÉMOIRE ÉMOTIONNELLE AVEC L'IMAGERIE FONCTIONNELLE	26
L'IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE (IRM)	27
PRINCIPES D'IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE FONCTIONNELLE (IRMf)	28
LE TRAITEMENT DES ÉMOTIONS: REVUE DES ÉTUDES EN IMAGERIE FONCTIONNELLE	30
LES ÉTUDES D'IMAGERIE CÉRÉBRALE FONCTIONNELLE PORTANT SUR LE TRAITEMENT DES ÉMOTIONS DANS LA SCHIZOPHRÉNIE	32
LES ÉTUDES D'IMAGERIE CÉRÉBRALE FONCTIONNELLE PORTANT SUR LE TRAITEMENT DES ÉMOTIONS CHEZ LES SCZCAN	33
OBJECTIFS DU MÉMOIRE	35
MÉTHODE	37
PARTICIPANTS	37
ÉVALUATIONS CLINIQUES	39
PROTOCOLE D'IMAGERIE CÉRÉBRALE	41
ACQUISITION DE DONNÉES D'IRMf	44
ANALYSE DES DONNÉES D'IRMf	44
ANALYSE DES DONNÉES COMPORTEMENTALES	46

RÉSULTATS	48
VARIABLES CLINIQUES	48
TESTS COGNITIFS	50
ANALYSE DES DONNEES COMPORTEMENTALES	51
RESULTATS DE L'IRMf	53
COMPARAISON ENTRE LES GROUPES	58
DISCUSSION	61
RECAPITULATION DE LA PROBLEMATIQUE	61
CONTEXTUALISATION DE L'ETUDE	62
RESULTATS DE L'ETUDE	63
L'EXPERIENCE EMOTIONNELLE	63
LA MEMOIRE EMOTIONNELLE ET SES CORRELATS NEUROPHYSIOLOGIQUES	64
INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS	67
DES EFFETS PRIMAIRES OU SECONDAIRES À LA CONSOMMATION DE CANNABIS ?	68
LE CANNABIS COMME FACTEUR DE RISQUE	70
UN IMPROBABLE EFFET NEUROPROTECTEUR	71
FORCES ET LIMITES	71
ORIENTATIONS FUTURES	73
RECAPITULATION	74
RÉFÉRENCES	76

Liste des tableaux et figures

<u>TABLEAU 1 : DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES</u>	49
<u>TABLEAU 2 : TESTS COGNITIFS</u>	50
<u>FIGURE 1 : COTATION SUBJECTIVE DES IMAGES PAR GROUPE</u>	52
<u>FIGURE 2 : SCORE DE RECONNAISSANCE DES IMAGES SELON LES GROUPES</u>	53
<u>TABLEAU 3 : ACTIVATIONS CEREBRALES DURANT LA RECONNAISSANCE D'IMAGES A VALENCE NEGATIVE</u>	55
<u>FIGURE 3 : SIGNAL BOLD DURANT LA RECONNAISSANCE DES IMAGES A VALENCE NEGATIVE</u>	56
<u>TABLEAU 4 : ACTIVATIONS CEREBRALES DURANT LA RECONNAISSANCE D'IMAGES A VALENCE POSITIVE</u>	57
<u>FIGURE 4 : SIGNAL BOLD DURANT LA RECONNAISSANCE DES IMAGES A VALENCE POSITIVE</u>	58
<u>TABLEAU 5 : DIFFERENCES DANS LES ACTIVATIONS CEREBRALES ENTRE LES GROUPES DE SCZ PENDANT LA RECONNAISSANCE DES IMAGES A VALENCE POSITIVE ET NEGATIVE</u>	59
<u>FIGURE 5 : DIFFERENCES DANS LE SIGNAL BOLD ENTRE LES GROUPES DE SCZ PENDANT LA RECONNAISSANCE DES IMAGES A VALENCE POSITIVE ET NEGATIVE</u>	60

Liste des abréviations

2-AG : 2-arachidonylglycérol

Anandamide : arachidonylethanolamide

APOE : apolipoprotéine E

BOLD : Blood Oxygen Level Dependant

BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale

CB1 : cannabinoïde de type 1 (récepteur)

CB2 : cannabinoïde de type 2 (récepteur)

COMT : catécho-O-méthyl-transférase

DAO : D-amino acid oxydase

DAST-20 : Drug Abuse Screening Test

DRD1 : récepteur dopaminergique de type 1

DRD2 : récepteur dopaminergique de type 2

DRD4 : récepteur dopaminergique de type 4

DTNBP1 : dystrobrevin-binding protein 1

GABRB2 : Gamma-aminobutyric acid receptor subunit beta-2

GRIN2B : Glutamate [NMDA] receptor subunit epsilon-2

HP : haptoglobine

IAPS : International Affective Picture System

IL1 β : interleukine 1 β

IRM : imagerie par résonance magnétique

IRMf : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

MTHFR : Methylenetetrahydrofolate reductase

PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale

PLXNA2 : Plexin-A2

SANS : Scale for Assessment of Negative Symptoms

SCZ : patients souffrant de schizophrénie

SCZCAN : patients souffrant de schizophrénie et d'abus ou de dépendance au cannabis

SLC6A4 : solute carrier 6A4

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences

T : Tesla

TE : temps d'écho

TEP : tomographie par émission de positrons

THC : delta-9-tetra-hydrocannabinol

TP53 : tumor protein 53

TPH1 : Tryptophan hydroxylase 1

TR : temps de répétition

La mémoire émotionnelle chez les patients schizophrènes consommateurs de cannabis: Une étude en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

INTRODUCTION

La schizophrénie : épidémiologie et aspects psychosociaux

La schizophrénie est un trouble complexe, hétérogène et chronique qui affecte 0,7% de la population mondiale (1). Il s'agit d'une condition sévère, apparaissant généralement entre la fin de l'adolescence et le milieu de la trentaine. La littérature rapporte une prévalence égale chez les deux sexes, bien que l'âge d'apparition diffère chez ces deux populations. Les hommes sont touchés plus tôt, soit entre 15 et 25 ans, et les femmes plus tardivement, vers 25-35 ans. Par ailleurs, les femmes se distinguent par un meilleur fonctionnement pré- morbide et un meilleur pronostic global. Un jeune âge d'apparition, plus fréquent chez les hommes, est corrélé avec un pronostic plus sombre (2-4).

Plusieurs aspects de la vie des patients souffrant de schizophrénie (SCZ) se trouvent atteints par la maladie : la capacité d'autonomie, les relations familiales, le revenu, les études, l'emploi, le logement et l'implication sociale (5). Le taux d'hospitalisation est le plus élevé au début et au milieu de l'âge adulte. Le maximum d'hospitalisations chez les hommes survient entre 20 et 35 ans, et chez les femmes, entre

35 et 49 ans. La maladie a donc un impact considérable chez ces gens qui sont dans les années les plus productives de leur vie.

La survenue de la schizophrénie au début de la vie entraîne habituellement une entrave à la poursuite des études. De plus, les SCZ ont souvent du mal à conserver un emploi pendant une période soutenue et tendent à être employés à un niveau inférieur à celui de leurs parents. La majorité des SCZ, soit de 60% à 70%, ne se marient pas et ont des contacts sociaux limités (6). Les problèmes sociaux constants sont aussi reflétés par la surreprésentation de ces malades dans les populations carcérales et sans-abri.

La famille du SCZ subit également les répercussions de la maladie, puisque c'est souvent sur elle que repose la responsabilité des soins primaires. D'une part, les activités de la famille sont perturbées, et d'autre part, les membres doivent s'adapter à l'imprévisibilité du malade, aux effets secondaires de la médication et aux sentiments d'inquiétude et d'impuissance concernant la santé et l'avenir d'une personne aimée. Dans certains cas, ils peuvent faire face à la situation douloureuse de l'admission involontaire à l'hôpital. Finalement, la famille se retrouve fréquemment devant la stigmatisation associée à la schizophrénie (7, 8).

La souffrance liée à cette maladie se reflète dans le taux de suicide qui atteint 10%, le taux de tentatives de suicide rejoignant quant à lui 40 à 60%. De surcroît, une grande morbidité est associée à cette maladie. L'espérance de vie est réduite de façon importante en raison de décès prématuré de cause somatique et par suicide et l'écart continue de se creuser en raison de l'augmentation de l'espérance de vie de la population générale (6, 9). L'utilisation grandissante des antipsychotiques de deuxième génération risque de diminuer encore l'espérance de vie de par leur profil d'effets secondaires

comprenant syndrome métabolique, prise de poids, diabète, de même que les complications cardio-vasculaires associées à ces effets (10). Toutefois, une importante étude finlandaise n'a pas montré d'augmentation de l'écart de l'espérance de vie chez les SCZ par rapport à la population générale avec l'augmentation de l'utilisation des antipsychotiques de deuxième génération (11).

Nous ne pouvons passer outre l'impact économique important de la schizophrénie sur les gens qui en souffrent, leur famille et le système des soins de santé. En 1996, le coût direct total de la schizophrénie au Canada était estimé à 2,35 milliards de dollars, soit 0,3% du produit intérieur brut canadien. Sont inclus dans cette somme le coût des soins de santé directs, les coûts administratifs de régimes d'aide au revenu, la valeur de la productivité perdue et les coûts d'incarcération attribuables à la schizophrénie. Du reste, on estime que les coûts indirects de la schizophrénie totalisent 2 milliards de dollars additionnels par année. À l'échelle mondiale, près de 3% du fardeau total des maladies humaines est attribué à la schizophrénie, ce qui est considérable (6).

La schizophrénie : aspects cliniques

Il n'existe aucun marqueur sanguin de la schizophrénie, ni d'anomalie à la neuroimagerie qui soit pathognomonique de la maladie. Le diagnostic se pose donc uniquement de manière clinique, d'après l'histoire recueillie avec le patient et ses proches et l'examen clinique. Les symptômes peuvent être divisés en trois groupes. Le premier groupe comprend les symptômes dits positifs, c'est-à-dire qu'ils s'ajoutent par rapport à la normalité. On compte parmi ce groupe les délires, les hallucinations, le comportement

bizarre et désorganisé. Il s'agit des symptômes les plus facilement repérables. Le deuxième groupe comprend les symptômes négatifs, nommés ainsi parce que ce sont des comportements qui sont absents en comparaison avec la normalité. On y retrouve l'isolement, l'émoussement de l'affect, l'anhédonie, l'avolition (perte de volonté) et l'alogie (pauvreté du discours). Enfin, on distingue un troisième groupe qui inclue les symptômes cognitifs tels des atteintes de la mémoire explicite verbale et visuelle, de la mémoire de travail, de l'attention, de la vitesse psychomotrice et des fonctions exécutives comme la planification et le raisonnement (12). Bien qu'ils soient moins flamboyants, ce sont les déficits cognitifs de la schizophrénie qui prédisent mieux le fonctionnement social et occupationnel des patients plutôt que les symptômes positifs et négatifs (13, 14).

La schizophrénie : les facteurs en cause

Facteurs génétiques

Plusieurs facteurs de risque de la schizophrénie ont été identifiés malgré que l'étiologie demeure incomprise. L'importance de la composante génétique ne fait aucun doute avec une héritabilité de la maladie estimée à 80%. Un argument allant dans ce sens est l'âge du père de plus de soixante ans comme facteur de risque, avec l'hypothèse des défauts de méthylation qui deviennent plus fréquents avec le vieillissement. Chez les jumeaux monozygotes, la concordance est d'environ 50% (15). Un membre de la fratrie d'un schizophrène a 8% de risque de développer la maladie, et un enfant de deux parents souffrant de schizophrénie, 40% (2).

De nombreux gènes de vulnérabilité ont été identifiés pour la schizophrénie. Pour faciliter les recherches, une banque de données des études génétiques est publiée en ligne (SzGene). Seize gènes ressortent plus particulièrement : APOE (apolipoprotéine E), COMT (catécho-O-méthyl-transférase), DAO (D-amino acid oxydase), DRD1 (récepteur dopaminergique de type 1), DRD2 (récepteur dopaminergique de type 2), DRD4 (récepteur dopaminergique de type 4), DTNBP1 (dystrobrevin-binding protein 1), GABRB2 (Gamma-aminobutyric acid receptor subunit beta-2), GRIN2B (Glutamate [NMDA] receptor subunit epsilon-2), HP (haptoglobine), IL1B (interleukine 1 β), MTHFR (Methylenetetrahydrofolate reductase), PLXNA2 (Plexin-A2), SLC6A4 (solute carrier 6A4), TP53 (tumor protein 53) et TPH1 (Tryptophan hydroxylase 1). Le rapport de cote moyen pour chacun de ces gènes est de ~ 1.23 , le plus petit rapport de cote se situant à 0,78, et le plus élevé, à 1,52 (16). Cela indique que chaque gène individuel a relativement peu d'influence sur les risques de développer la schizophrénie. Plusieurs de ces gènes ont un lien direct ou indirect avec la dopamine, soit par les récepteurs ou par les enzymes de dégradation (par exemple, la COMT), ce qui va dans le sens de l'une des principales hypothèses neurobiologiques de la schizophrénie, l'hypothèse dopaminergique.

Facteurs environnementaux

De nombreux facteurs de risque environnementaux sont établis. Parmi ceux-ci, on retrouve le fait de naître pendant l'hiver ou au début du printemps, ce qui a amené l'hypothèse de l'infection virale. Effectivement, une augmentation de la prévalence de la schizophrénie a été remarquée après les épidémies de grippe (1). La prévalence étant

plus grande dans les régions aux latitudes plus élevées, le manque de lumière et de vitamine D a été soupçonné. Les stress néonataux, comme l'anoxie, sont aussi des facteurs de risque. Plus tard dans la vie, l'immigration augmente le risque de souffrir de schizophrénie, avec un ratio de la prévalence immigrant/natif de 1,8 (1). Finalement, le cannabis est aussi impliqué dans le développement de la schizophrénie, comme il sera discuté un peu plus tard.

Schizophrénie : le traitement

Aspects psychosociaux

Aucun moyen préventif n'a été découvert pour la schizophrénie. Les retombées de cette maladie peuvent néanmoins être diminuées par un diagnostic et un traitement précoce ainsi qu'un soutien approprié (17). Il n'existe pas de traitement curatif de la schizophrénie. Les antipsychotiques que l'on donne en traitement agissent principalement sur les symptômes positifs. Leur efficacité est moindre pour les symptômes négatifs et cognitifs, quoique les antipsychotiques de deuxième génération pourraient être un peu plus efficaces que ceux de première génération dans le traitement des symptômes cognitifs (18) et certains antipsychotiques de deuxième génération pourraient être plus efficaces pour les symptômes négatifs (19). Les médicaments doivent être pris à long terme, au risque d'entraîner une exacerbation des symptômes s'ils sont cessés. Puisque le manque d'autocritique fait partie des caractéristiques de la maladie, la non adhérence au traitement est monnaie courante, variant de 40 à 60% selon les études (20).

Les autres aspects du traitement comprennent l'éducation de la personne malade et de sa famille, les groupes de soutien et d'entraînement aux habiletés sociales, la réadaptation, le soutien professionnel et récréatif, la thérapie cognitive et un programme de toxicomanie intégré. Malgré les traitements, la majorité des SCZ présenteront des symptômes chroniques ponctués d'exacerbations psychotiques nécessitant parfois l'hospitalisation. Seulement 20% des SCZ auront une évolution globalement favorable, basée sur des mesures de fonctionnement social et occupationnel et sur des échelles d'évaluation des symptômes (21). Entre 30% et 40% des patients auront une mauvaise réponse au traitement, caractérisée par de fréquentes hospitalisations et une persistance de symptômes positifs et négatifs (2, 21, 22).

Le traitement pharmacologique

Les antipsychotiques, leur mécanisme d'action et le lien avec le principal modèle neurochimique de la schizophrénie

La pierre angulaire du traitement de la schizophrénie réside dans les médicaments antipsychotiques. Le mécanisme d'action principal généralement reconnu responsable de l'effet thérapeutique des antipsychotiques est le blocage des récepteurs dopaminergiques, en particulier ceux de type D2. Les modèles pour expliquer la psychose dans la schizophrénie sont nombreux, mais l'hypothèse dopaminergique demeure la principale (23). Cette hypothèse stipule que les SCZ souffrent d'une hyperactivité dopaminergique dans la voie méso-limbique, qui s'étend du mésencéphale au système limbique, qui serait responsable des symptômes positifs de la maladie. Les projections dopaminergiques de cette voie originent de l'aire tegmentaire ventrale du

mésencéphale et se terminent dans la région ventrale du striatum (aussi appelé noyau accumbens), la stria terminalis, les tubercules olfactifs, l'amygdale et l'hippocampe. Les symptômes négatifs et cognitifs seraient quant à eux causés par une hypodopaminergie méso-corticale (de l'aire tegmentaire ventrale au cortex frontal et temporal). Cette voie comprend les neurones dopaminergique de l'aire tegmentaire ventrale dont les axones se projettent jusqu'au cortex frontal, plus particulièrement sur le gyrus cingulaire antérieur, l'aire entorhinale et cortex préfrontal. Cette voie est impliquée dans la concentration et les fonctions exécutives. Les antipsychotiques agissent au niveau méso- limbique pour diminuer l'activité de la dopamine et contrer les symptômes positifs (23). Des études en tomographie par émission de positrons (TEP) ont trouvé un lien significatif entre le taux d'occupation des récepteurs D2 et l'efficacité de l'antipsychotique (24-26). Par contre, les antipsychotiques ont peu ou pas d'effet sur l'hypodopaminergie corticale, ce qui pourrait expliquer leur peu d'efficacité pour traiter les symptômes négatifs et cognitifs.

Originellement, les antipsychotiques ont été classés en première (antipsychotiques typiques) et deuxième génération (antipsychotiques atypiques), selon leur affinité relative pour les récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques. Il était alors stipulé que les antipsychotiques de première génération auraient un taux d'affinité plus élevé pour les récepteurs dopaminergiques de type D2 que pour les récepteurs sérotoninergiques type 2 (5-HT₂) et vice versa pour les récepteurs de seconde génération (27, 28). Toutefois, à l'heure actuelle, la nature typique ou atypique des antipsychotiques est plutôt déterminée par la présence (pour les antipsychotiques typiques) ou l'absence relative (pour les antipsychotiques atypiques) de syndrome extrapyramidal, syndrome qui est relié au taux d'occupation des récepteurs

dopaminergiques D2 et à la vitesse de dissociation de la molécule au récepteur D2 (29). Les propriétés neurochimiques des antipsychotiques de deuxième génération leur confèrent certains avantages sur ceux de première génération, principalement de causer moins d'effets secondaires extrapyramidaux et moins de dyskinésie tardive dû à leur moins grande affinité pour les récepteurs D2. Il a été stipulé que les antipsychotiques de deuxième génération pouvaient améliorer les symptômes négatifs et cognitifs, mais cela demeure un sujet de débat (19). Par ailleurs, soulignons que le groupe des antipsychotiques de deuxième génération comprend des molécules au profil hétérogène et ne peuvent donc pas nécessairement être comparables (19).

Les antipsychotiques ont leur lot d'effets secondaires qui compliquent davantage l'adhérence des patients au traitement. Le blocage des récepteurs dopaminergiques D2 dans le système de récompense induit de la dysphorie, ce qui est particulièrement marqué avec les antipsychotiques de première génération qui ont une plus forte affinité pour ce type de récepteur. Cet effet est surtout présent lorsque le taux d'occupation des récepteurs D2 dépasse 70-80% (30). En raison de leur action sur la voie dopaminergique nigrostriée, les antipsychotiques typiques peuvent induire des effets secondaires moteurs. Les neurones de la voie nigrostriée originent de la *pars compacta* de la substance noire et vont se projeter principalement dans la partie supérieure du striatum, qui comprend le noyau caudé et le putamen. Cette voie joue un rôle de modulateur des aires corticales motrices. Ainsi, le blocage des récepteurs D2 à plus de 80% dans la partie dorso-latérale striatum induit des effets parkinsoniens, aussi appelés extrapyramidaux, qui se manifestent par des raideurs, des tremblements et de la bradykinésie (ralentissement des mouvements) (24-26). Il est possible de voir

apparaître une dystonie aiguë, soit une contraction involontaire et douloureuse d'un muscle. Ces effets pourront survenir précocement au cours du traitement. Plus tardivement, des dyskinésies tardives et des dystonies tardives peuvent voir le jour (31, 32). La dyskinésie tardive se manifeste par des mouvements involontaires souvent situés au niveau du visage. Finalement, l'akathisie est un autre effet secondaire moteur qui se définit par un sentiment d'agitation motrice très inconfortable.

Les antipsychotiques sont aussi responsables de multiples effets secondaires métaboliques tels que prise de poids, dyslipidémie, diabète de type deux, et sont retrouvés principalement avec les antipsychotiques de deuxième génération. Les mécanismes exacts de ces effets sont encore mal connus, mais sont probablement médiés par différents récepteurs : sérotoninergiques 5-HT_{2C} et 5-HT_{1A}, histaminergiques, dopaminergique D₂, muscariniques (M₁ et M₃) (33).

Schizophrénie : les comorbidités

La schizophrénie s'accompagne souvent de comorbidités diverses, telles les troubles de l'humeur (en particulier dépressifs), les troubles anxieux, les troubles du comportement (agressivité, trouble du contrôle des impulsions) et troubles liés aux substances (2, 34). Cependant, la comorbidité la plus fréquente est l'abus et la dépendance aux substances (35, 36). En effet, en excluant le tabagisme, la prévalence à vie des problèmes liés à la consommation de substances est estimée à 50 % (35). La substance la plus utilisée est l'alcool, suivie par le cannabis et la cocaïne. La prévalence à vie de la consommation de cannabis chez les SCZ est majoritairement estimée à 40% (37). Il est connu que la prise de substances a un impact négatif sur le cours et le traitement de la maladie. Cela se

traduit par une plus grande incidence de rechutes psychotiques, de non adhérence au traitement, d'épisodes dépressifs, de suicide, d'itinérance, de chômage, ainsi que de problèmes légaux et de santé (38). Toutefois, paradoxalement, plusieurs études ont montré que les SCZCAN auraient un meilleur ajustement pré-morbide (39), de meilleures aptitudes sociales (40, 41) et moins de symptômes négatifs (42).

La schizophrénie et le cannabis

Ainsi, les SCZ sont nombreux à abuser de substances et parmi celles-ci, le cannabis est l'une des plus prisées. Le cannabis est une drogue dérivée de la plante *cannabis sativa*, qui se cultive en zone tropicale et tempérée. Le principal composé actif, le delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), se retrouve dans les fleurs, les feuilles, les graines et les tiges de la plante. Un médecin britannique anonyme qui travaillait en Guyane Britannique en 1893 a indiqué que l'usage de cannabis pourrait être une cause de maladie mentale. Le Dr Warnock, en 1895, qui travaillait dans un asile du Caire en Egypte, a aussi relié l'abus de hashish à la maladie mentale et se demandait comment les gens à l'extérieur de l'asile pouvaient en consommer sans devenir malades. Les inquiétudes concernant les propriétés psychoactives du cannabis remontent à 1928, quand des médecins égyptiens et sud-africains ont établi que l'usage intense de cette substance pouvait causer des troubles mentaux (36).

Le lien entre la schizophrénie et le cannabis

Les grandes hypothèses en bref

Ce n'est donc pas d'hier que les gens se sont interrogés sur le lien entre le cannabis et la maladie mentale. Actuellement, malgré l'association bien décrite entre la schizophrénie

et la consommation de substances, le lien qui unit ces deux problématiques demeure débattu. Certains auteurs attribuent cette association à des facteurs communs. Parmi les facteurs communs potentiels, il y a : 1) des facteurs socio-économiques et démographiques communs à la prise de substances et à la schizophrénie 2) des facteurs génétiques tels que une prédisposition aux maladies affectives; 3) des traits de personnalité comme la recherche de sensations fortes et l'impulsivité; et 4) une dérégulation des circuits de la récompense. Par ailleurs, l'hypothèse de la vulnérabilité postule que l'usage du cannabis augmente le risque de souffrir de schizophrénie. Finalement, une autre grande hypothèse est celle de l'automédication, proposée par Khantzian, stipulant que la consommation de substances serait secondaire à la psychose en ayant pour but de soulager la souffrance due aux symptômes. Dans les prochains paragraphes, nous aborderons ces différentes hypothèses.

L'hypothèse des facteurs communs

Plusieurs auteurs se sont intéressés aux facteurs communs socio-économiques et démographiques communs à la prise de substances et à la schizophrénie. Plus particulièrement, un statut socio-économique bas et la pauvreté sont des facteurs de risque pour les deux conditions (38).

Une revue de la littérature (38) a étudié les différentes théories étiologiques dans la comorbidité entre la consommation de substances et les troubles psychiatriques graves, comprenant la schizophrénie. Les études n'ont pas montré de prévalence plus élevée de troubles liés aux substances dans les familles des gens souffrant d'un trouble psychiatrique grave, ni vice versa. Les mêmes résultats ont été obtenus à partir des

études de jumeaux monozygotes et hétérozygotes. Les auteurs ont donc conclu qu'on ne pouvait pas établir de lien génétique entre les deux conditions.

Un facteur de risque bien reconnu pour la consommation de substances est le trouble de la personnalité antisociale, où la consommation de substances peut affecter jusqu'à 80% des individus atteints (43). Ce trouble de la personnalité est surreprésenté chez les SCZ (44). De plus, le trait de tempérament «recherche de nouveauté» («novelty-seeking»), présent dans le trouble de la personnalité antisociale, est plus fréquent chez les SCZ consommateurs (38). Toutefois, ces données sont à interpréter avec précaution, car les gens souffrants d'un trouble lié aux substances vont fréquemment avoir des comportements antisociaux dans le but de se procurer la substance, et les SCZ peuvent commettre des gestes illégaux lorsqu'ils sont envahis par la psychose.

La prédisposition des SCZ à la consommation pourrait être due à une perturbation du système de récompense commune à la schizophrénie et à la toxicomanie (45). Les substances psychoactives ont toutes en commun d'activer le système de récompense et de faciliter la libération de dopamine dans le striatum ventral. Plusieurs auteurs ont proposé que les circuits du système de récompense pouvaient être perturbés chez les personnes ayant un trouble lié aux substances, soit de façon primaire ou secondaire à la consommation de substances (46-48). Par exemple, Volkow *et al.* (48) ont proposé que la valeur des substances et les indices qui leur sont associés sont augmentés, alors que la valeur d'autres récompenses est diminuée chez les patients avec un trouble lié aux substances. Les effets des substances sur le circuit de la récompense ont été démontrés chez les humains dans des études de neuroimagerie. La consommation de méthamphétamine ou d'alcool augmente l'activation du circuit de la

récompense et le relâchement de dopamine dans le noyau accumbens, mesuré par le (C^{11}) raclopride chez les individus sains (45). D'autre part, Green *et al.* (49) ont émis l'hypothèse que les SCZ avaient une réponse dopaminergique anormale aux stimuli de récompense. Une étude en TEP a montré une association entre la cotation subjective d'odeurs par des SCZ et les activations cérébrales à l'imagerie. Par rapport aux contrôles, les SCZ ont coté de façon moins élevée les odeurs plaisantes et n'ont pas eu d'activation des structures limbiques et paralimbiques qui avaient été activées chez les contrôles (50). Des études utilisant des images positives et négatives comme stimuli de récompense ont aussi montré que les SCZ ne démontraient pas d'activation de certaines régions du circuit de récompense (striatum ventral, amygdale, cortex orbito-frontal), qui étaient activées chez les contrôles (51-53). Plus récemment, une étude a démontré que les SCZ avaient une activation moins importante du striatum ventral à l'IRMf devant des indices évoquant une récompense monétaire (54). Pris ensemble, ces résultats pourraient suggérer que les SCZ font usage de substances afin d'améliorer de façon transitoire la dysfonction de leur système de récompense.

Finalement, une étude a montré qu'un polymorphisme du gène de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) modulait l'influence de l'utilisation de cannabis chez les adolescents pour le développement d'une psychose à l'âge adulte (55). En effet, les porteurs de l'allèle valine pour la COMT étaient plus à risque de développer des symptômes psychotiques et un trouble schizophréniforme s'ils consommaient du cannabis. Le cannabis n'avait pas un tel effet adverse chez les porteurs de deux copies de l'allèle méthionine.

L'hypothèse de vulnérabilité

L'hypothèse de la vulnérabilité possède plusieurs arguments en sa faveur. Une étude qui utilisait du tétrahydrocannabinol intraveineux chez des SCZ traités avec des antipsychotiques et des contrôles a montré que le THC produisait une exacerbation des symptômes positifs chez les patients et induisait des symptômes positifs chez les contrôles (56). Il arrive même, mais plus rarement, que le cannabis produise une véritable psychose pouvant durer de quelques jours à deux semaines (57). Un autre point en faveur de l'hypothèse de vulnérabilité est la plus grande incidence de schizophrénie chez les gens ayant consommé du cannabis par rapport aux non consommateurs. En 1989, Andreason a conduit une étude de cohorte sur 15 ans en Suède et a montré un risque relatif de six de développer la schizophrénie pour les grands consommateurs, définis comme plus de 50 utilisations de cannabis, par rapport aux non consommateurs (58). Par la suite, d'autres études sont parvenues à des résultats plus modestes. Selon une revue de la littérature (59), le rapport de cote est de 2,9 de développer la schizophrénie ou des symptômes psychotiques chez les consommateurs de cannabis par rapport aux non consommateurs. Une méta-analyse a quant à elle conclu à un rapport de cote de 1,41 pour le risque de développer un trouble psychotique pour les gens ayant déjà fait usage de cannabis par rapport à ceux qui n'en ont jamais consommé (60). Le rapport de cote augmentait chez les gens qui consommaient du cannabis plus fréquemment. L'influence de la consommation de cannabis sur l'apparition de maladie est particulièrement importante chez les personnes ayant consommé en grande quantité avant l'âge adulte. Il a aussi été montré que la consommation de cannabis était associée à un âge d'apparition plus précoce de la schizophrénie (61).

Toutefois, un lien causal direct entre le cannabis et la schizophrénie est plus difficile à établir. Une étude s'est intéressée à vérifier rétrospectivement si l'augmentation de la prévalence de la consommation de cannabis se reflétait par une augmentation de la prévalence de la schizophrénie et des autres psychoses au Royaume-Uni (62). L'étude a montré une prévalence et une incidence stable de la schizophrénie et autres psychoses durant les années 1996-2005. Toutefois, nous ne pouvons tirer avec certitude de conclusion de ces informations pour diverses raisons, tout d'abord, le devis rétrospectif de l'étude et aussi, la présence probable d'autres facteurs confondants pouvant expliquer ces résultats.

De plus, le lien entre la psychose et la prise de cannabis apparaît comme étant bidirectionnel selon une étude prospective de Hides en 2006 (63), qui a examiné pendant six mois des participants atteints de troubles psychotiques ou de trouble de l'humeur avec caractéristiques psychotiques. Une augmentation de la fréquence de l'utilisation de cannabis était prédictive d'une rechute psychotique et l'augmentation des symptômes psychotiques était liée à un plus grand risque de rechute de consommation de cannabis.

En résumé, il est difficile d'établir le lien exact entre la consommation de cannabis et la schizophrénie à partir de ces études. D'une part, plusieurs ont un devis transversal et non longitudinal. D'autre part, elles incluent le plus souvent des patients ayant des symptômes psychotiques de façon générale, ce qui peut inclure une multitude de diagnostics autres que la schizophrénie. Finalement, les variables confondantes telles les

traits de personnalité pré-morbides et les autres substances consommées ne sont pas toujours contrôlées.

L'hypothèse de l'automédication

Khantzian, en 1987, a été le premier à émettre l'hypothèse de l'automédication, soit que les SCZ consomment dans le but de soulager les affects douloureux associés à la maladie. La consommation de substances s'inscrit alors dans un contexte d'autorégulation des vulnérabilités personnelles, principalement en regard des difficultés dans la régulation des affects, de l'estime personnelle, des relations sociales et de la capacité à prendre soin de soi (64).

Une méta-analyse comprenant 11 études (42) a appuyé cette hypothèse en montrant une diminution des symptômes négatifs chez les SCZCAN, par rapport aux SCZ non-consommateurs. Notons que l'échelle utilisée était la SANS (*Scale for Assessment of Negative Symptoms*), car elle comprend l'item «anhédonie», ce qui n'est pas le cas des deux autres échelles les plus couramment utilisées, soit la PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) et la BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*). Trois sous-échelles ont obtenu une taille d'effet modérée et significative: alogie, anhédonie et avolition, avec la plus grande taille d'effet pour la sous-échelle anhédonie. Cependant, ces résultats peuvent être interprétés de deux façons : la consommation de substances soulage en partie les symptômes négatifs de la schizophrénie, ou les SCZ ayant moins de symptômes négatifs sont plus enclins au mode de vie plus sociable qu'implique souvent la consommation.

Néanmoins, l'hypothèse de l'automédication fait l'objet de quelques critiques. Tout d'abord, les raisons données par les SCZ pour l'usage d'alcool, de cannabis et d'autres drogues sont semblables à celles évoquées par les non SCZ, notamment pour soulager l'ennui, pour procurer une stimulation, pour se sentir bien et pour socialiser avec les pairs (65). D'autre part, une étude a observé pendant 84 jours le lien entre la consommation de substances et les symptômes psychotiques et n'a trouvé aucune corrélation entre les symptômes psychotiques et l'usage d'alcool et de cannabis (66). Finalement, la consommation de cannabis a plutôt montré une augmentation qu'une diminution des symptômes psychotiques.

Malgré ses quelques points faibles, l'hypothèse de l'automédication constitue une avenue intéressante dans la compréhension de la double problématique de la schizophrénie et de la consommation de substances.

Le lien entre la schizophrénie et le cannabis du point de vue biologique **Le système des endocannabinoïdes**

Au niveau biologique, un des facteurs pouvant être en cause dans l'association entre la schizophrénie et le cannabis est le système endocannabinoïde, ce qui est en fait une variante de l'hypothèse des facteurs communs discutée plus haut. Le système endocannabinoïde comprend les cannabinoïdes endogènes, des neuromédiateurs lipidiques dont les principaux sont l'anandamide (arachidonylethanolamide) et le 2-AG (2-arachidonylglycérol), qui se lient à au moins deux types de récepteurs soit les CB1 et CB2 (67). Un troisième type a aussi été identifié, mais il n'en sera pas question ici.

Le système des cannabinoïdes endogène est l'un des plus abondants dans le système nerveux central. Il fonctionne en lien étroit avec le système dopaminergique avec lequel il joue un rôle de modulateur. On retrouve de fortes concentrations des récepteurs CB1 dans des régions aussi variées que les aires associatives du cortex (prédominance hémisphérique gauche), l'hippocampe et ses structures associées, l'amygdale ainsi que les noyaux gris centraux (incluant le noyau accumbens). Par ailleurs, ils sont aussi présents mais en moindre concentration dans le thalamus, l'hypothalamus, le cervelet et dans les aires de la perception de la douleur. Les récepteurs CB2 sont présents surtout en périphérie sur les macrophages et autres cellules immunitaires, mais ont aussi été détectés dans les cellules gliales du système nerveux central (SNC), constitué du cerveau, du cervelet, du tronc cérébral et de la moelle épinière (67).

Le système des cannabinoïdes endogènes serait impliqué dans les fonctions cognitives supérieures, la mémoire à court terme, le contrôle inhibiteur du mouvement, le soulagement de l'anxiété, les états d'hédonie, ainsi que dans la protection neuronale, la nociception, la thermorégulation et la stimulation de l'appétit. En périphérie, ce système jouerait un rôle dans le soulagement de l'inflammation et dans les phénomènes d'immunosuppression (68).

Endocannabinoïdes et schizophrénie

Différentes études montrent que le système des endocannabinoïdes pourrait être impliqué en schizophrénie. Les récepteurs CB1 sont fortement concentrés dans des

régions cérébrales estimées perturbées chez le schizophrène comme le cortex préfrontal, l'hippocampe ainsi que les noyaux gris centraux.

Une étude post-mortem a montré que la densité des récepteurs CB1 est altérée dans le cortex préfrontal dorsolatéral des SCZ indépendamment de la prise récente de cannabis (69). Une augmentation de la densité des CB1 dans le cortex cingulé antérieur a été rapportée par une autre étude (70). Toutefois, ces résultats n'ont pas été répliqués lors d'une étude plus récente, qui n'a trouvé aucune différence de densité des récepteurs CB1 dans le cortex cingulé antérieur par rapport aux sujets sains (71). Une étude a montré 25% d'augmentation de la densité des récepteurs cannabinoïdes CB1 au niveau du cortex cingulaire postérieur, dans les deux premières couches neuronales, chez des SCZ par rapport aux contrôles. Les SCZ n'avaient pas consommé de cannabis récemment (72). Aussi, un lien significatif existerait entre la schizophrénie de type désorganisé et des polymorphismes du récepteur CB1 (73).

Selon une étude de Guiffrida, 2004, les taux d'anandamide sont huit fois plus élevés dans le liquide céphalo-rachidien des SCZ naïfs aux antipsychotiques lors du premier épisode que chez les sujets sains (74). De plus, la même étude montre que les taux d'anandamide sont corrélés négativement aux symptômes psychotiques, ce qui amène les auteurs à proposer que l'augmentation de l'anandamide pourrait être une adaptation compensatrice à l'état malade. De façon intéressante, les SCZ traités avec des antipsychotiques atypiques avaient des taux d'anandamide comparables à ceux des SCZ naïfs aux antipsychotiques, tandis que les SCZ traités avec des antipsychotiques typiques avaient des taux d'anandamide semblables à ceux des contrôles.

Une étude faite par le même auteur (75) s'est intéressée au lien entre les taux d'anandamide dans le liquide céphalo-rachidien des SCZ consommant du cannabis, et a montré que les taux d'anandamide étaient 10 fois plus élevés chez les SCZ ayant eu une exposition minime au cannabis en comparaison avec les utilisateurs fréquents. Les auteurs postulent que l'exposition fréquente au cannabis pourrait avoir un effet de sous-expression (*downregulation*) de l'anandamide dans le système nerveux central des SCZ, effet qui n'était pas retrouvé chez les contrôles sains.

Lien entre cannabis et schizophrénie : résumé et ouverture sur le traitement

En résumé, la schizophrénie et la consommation de cannabis semblent être étroitement liées, mais la nature de ce lien reste encore à être éclaircie. Ce lien étroit devient évident lorsque des efforts sont fournis pour tenter d'aider les SCZCAN à diminuer leur consommation de cannabis : cela entraîne bien souvent des résultats minimes. Dans le traitement des troubles liés aux substances chez les SCZ, une approche se démarque par sa plus grande efficacité. Il s'agit de l'approche intégrée, c'est-à-dire le traitement simultané par la même équipe soignante des deux problématiques (76). Cela contraste avec l'approche parallèle qui préconise le traitement des deux affections par deux équipes de façon indépendante et avec l'approche séquentielle qui propose le soin successif des deux troubles. L'approche intégrée combine les interventions thérapeutiques pour les deux comorbidités dans un seul programme clinique. Cela a l'avantage de réduire les messages potentiellement contradictoires provenant de deux programmes différents et de réduire la charge pour le patient qui aurait à participer à deux suivis distincts.

En conclusion de ce chapitre, il ne semble pas exagéré de souligner que les SCZ ressentent plus difficilement le plaisir. L'anhédonie est d'ailleurs incluse dans le groupe des symptômes négatifs permettant le diagnostic de la maladie. Comme exposé précédemment, cette incapacité relative à ressentir le plaisir peut trouver ses racines dans diverses anomalies neurochimiques et neurobiologiques et peut possiblement fragiliser à la consommation de substances. Se rapprochant de l'anhédonie parmi les symptômes négatifs de la schizophrénie, l'émoussement de l'affect en est aussi un signe très caractéristique. Cela peut se décrire brièvement par le peu de variabilité perceptible dans l'expression émotionnelle, par exemple par une quasi absence de mimiques faciales. Les particularités dans l'expression, la reconnaissance et le traitement des émotions chez les SCZ seront abordées dans les pages qui suivent.

Les émotions dans la schizophrénie

Les SCZ sont depuis longtemps identifiés comme ayant un dérèglement au niveau des émotions. Bleuler a écrit : *"Occasionally, a patient will maintain that he has a marked and powerful affect, whereas the observer can note none or another type of affect than that which the patient professes to feel"* (77). Cette incongruité apparente entre l'émotion ressentie et exprimée entraîne des conséquences importantes pour la personne atteinte de schizophrénie. Le dérèglement des émotions entrave leur fonction adaptative dans les contextes sociaux. Par exemple, l'absence d'expression faciale chez un SCZ peut provoquer des réactions négatives chez son interlocuteur et entraîner de façon plus générale des difficultés dans les relations interpersonnelles. Une étude a démontré que

les SCZ moins expressifs avaient des relations interpersonnelles plus pauvres et un moins bon ajustement à la maison et dans d'autres domaines sociaux (78).

Le traitement des émotions : vue d'ensemble

Le traitement des émotions comprend la reconnaissance de l'émotion, l'expérience ressentie, l'expression et la réponse physiologique. Les émotions elles-mêmes peuvent être vues en termes de valence et d'intensité (*arousal*). La valence est considérée comme un continuum, avec à une extrémité les émotions très plaisantes et à l'autre extrémité, les émotions très déplaisantes. L'intensité, est aussi un construit dimensionnel, où un très bas niveau correspond à des expériences de calme et d'ennui et un haut niveau, à de l'excitation ou de l'agitation. D'autres systèmes sont aussi utilisés, comme de considérer les émotions positives et négatives en tant que valeurs indépendantes, ou s'intéresser aux différents effets d'émotions spécifiques dans des domaines de valence positifs ou négatifs (par exemple : tristesse, peur et colère).

Les particularités du traitement des émotions dans la schizophrénie

L'expression émotionnelle

La trouvaille sans doute la plus répliquée et la plus évidente en clinique est que les SCZ ont une diminution de l'expression émotionnelle à la fois faciale et vocale. Comparés à des individus sains, les SCZ ont moins d'expressions faciales positives et négatives en réponse à des extraits de films, de la nourriture et des interactions sociales chargés affectivement. Notons que cette diminution de l'expressivité est observée avec et sans médication (79).

Malgré le fait que les SCZ affichent moins d'expressions faciales observables, des études ont démontré qu'ils ont des micros expressions faciales en accord avec la valence des stimuli (79). Par exemple, un stimulus négatif entraînera une contraction plus grande du muscle corrugateur (froncement de sourcils) que du muscle zygomatique (sourire) et inversement suite à un stimulus positif. Cependant, ces mouvements sont trop petits pour être observables à l'œil.

La reconnaissance des émotions

Il est assez bien établi que les SCZ ont de la difficulté à percevoir et identifier les émotions faciales chez les autres. Une méta-analyse sur le sujet a démontré que les SCZ performaient moins bien que les contrôles tant dans les tâches d'identification des émotions que de différenciation. De plus, les SCZ non traités avec des antipsychotiques obtenaient les moins bons scores. Parmi les SCZ traités, ceux qui prenaient des antipsychotiques de deuxième génération obtenaient de meilleurs résultats (80).

L'expérience émotionnelle

De manière surprenante, l'expérience émotionnelle semble normale chez les SCZ, voire même parfois plus intense, en particulier pour les émotions à valence négative (79). Malgré les troubles d'expression verbale souvent rencontrés dans la schizophrénie, les patients apparaissent comme étant fiables dans le rapport de leur expérience émotionnelle. Les données qu'ils expriment sur leur expérience émotionnelle ont une haute consistance interne et une fiabilité test-retest, même lorsque les contrôles sont faits au travers de changements de symptômes et de médication. Les études qui présentent des images affectivement évocatrices utilisent habituellement la banque d'images IAPS (*International Affective Picture System*) (81). La majorité de ces études ont

trouvé que les individus avec et sans schizophrénie rapportent éprouver des intensités comparables d'émotions plaisantes et déplaisantes en réponse à ces images. Par contre, d'autres études ont trouvé que les SCZ, comparés à des sujets sains ou d'autres groupes de patients, rapportent éprouver moins d'émotions plaisantes en réponse aux images positives spécifiquement ou à toutes les images (82).

Une méta-analyse portant sur l'expérience émotionnelle des SCZ a montré que ces derniers ne différaient pas des contrôles lorsqu'ils cotaient leur réaction hédonique à un stimulus (82). Dans cette même méta-analyse, les patients ont rapporté davantage d'émotion aversive aux stimuli positifs et neutres par rapport aux contrôles. Ainsi, selon cette méta-analyse, les patients ne seraient pas anhédoniques au moment où ils ressentent le plaisir. Pourtant, l'anhédonie est un symptôme fréquemment rapporté par les patients. Selon Horan *et al.* (83), l'anhédonie pourrait être la conséquence de niveau anormalement élevé d'émotion négative. Une autre hypothèse est l'ambivalence, c'est-à-dire la cooccurrence d'état émotionnel hédonique et aversif. Cela était considéré comme une caractéristique importante des SCZ par les anciens théoriciens de la schizophrénie comme Bleuler (77, 84). D'autres ont émis l'hypothèse que les patients pourraient avoir une expérience normale du plaisir, mais un déficit dans l'anticipation d'activités plaisantes. Finalement, la mémoire pourrait aussi jouer un rôle, car les mémoires d'expériences passées positives sont essentielles pour anticiper qu'un événement sera plaisant (85).

L'hypothèse d'un lien avec la mémoire

Les SCZ sont connus pour avoir un déficit dans la mémoire épisodique et cela pourrait influencer l'anhédonie et les symptômes négatifs. Dans la revue de la littérature de Herbener en 2008 (85), les résultats montrent que les SCZ et les sujets sains ont une compréhension similaire de la valence et de l'intensité des stimuli émotionnels. Toutefois, les SCZ présentaient de la difficulté à encoder de façon intentionnelle les mémoires affectives. Autrement dit, contrairement aux sujets contrôles, ils n'augmentent pas leurs stratégies volontaires d'encodage lorsqu'ils savent que leur mémoire sera testée. La mémoire émotionnelle est plus sévèrement atteinte dans la reconnaissance des stimuli visuels que les stimuli auditifs. De plus, le rappel est plus déficient que la reconnaissance. Tout comme les sujets sains, les SCZ sont influencés par l'intensité du stimulus. Une intensité plus grande facilite l'encodage, mais seulement jusqu'à un certain point passé lequel l'intensité nuit à l'encodage. Les sujets contrôles encodent mieux les stimuli avec une valence positive que négative, et les stimuli positifs et négatifs plus que neutre. En contraste, les SCZ ont plus souvent un manque de l'augmentation de l'encodage avec les stimuli chargés émotionnellement par rapport à neutre, et se remémorent plus facilement les stimuli négatifs (86).

L'étude de la mémoire émotionnelle avec l'imagerie fonctionnelle

L'influence de la valence de l'émotion pour le rappel des stimuli chez les SCZ (meilleure mémoire des stimuli négatifs) n'a pas été mise en évidence dans une étude d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) portant sur les émotions (87). Cette

étude s'est intéressée à l'influence de l'expression émotionnelle de visages dans le biais de reconnaissance chez les SCZ et les contrôles, corrélée avec l'IRMf. L'étude a démontré que les SCZ avaient une moins bonne performance dans la tâche de rappel par rapport aux contrôles, mais qu'ils étaient influencés de la même manière par les émotions. Plus précisément, le score de reconnaissance était meilleur dans les deux groupes pour les visages joyeux, suivi par les visages neutres puis les visages tristes. Les visages joyeux étaient soumis à davantage de biais de nouveauté et les visages tristes à un plus grand biais de familiarité tant dans un groupe que dans l'autre.

Ainsi, comme il a été fait dans cette dernière étude, l'IRMf peut être utilisée dans la recherche sur le traitement des émotions afin d'ajouter de l'information neurophysiologique aux données comportementales et subjectives. Les images obtenues sont alors mises en lien avec l'intensité et le type d'émotion ressentis et la performance dans la tâche.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'imagerie par résonance magnétique est une technique utilisant un champ magnétique puissant pour créer des images des tissus biologiques. La force du champ magnétique statique engendré par l'appareil d'IRM est exprimée en unités Tesla (1 Tesla équivaut à 10000 Gauss). Les scanners d'IRM utilisés pour l'imagerie fonctionnelle sont habituellement d'au moins 1,5 Tesla (1,5T) jusqu'à plus de 3 T. En comparaison, le champ magnétique terrestre est d'approximativement 0,00005 Tesla. Pour faire des images, le scanner utilise des séries de gradients magnétiques changeants et des champs électromagnétiques oscillants, ce qui est appelé une séquence pulsée. Selon la fréquence

des champs magnétiques, de l'énergie peut être absorbée par les noyaux des atomes. Dans le cas de l'IRM, les scanners sont ajustés à la fréquence du noyau d'hydrogène, lequel est le plus fréquent dans le corps humain en raison de sa prévalence dans les molécules d'eau. Après avoir été absorbée, l'énergie électromagnétique est par la suite relâchée par les noyaux. La quantité d'énergie dépendra du nombre et des types de noyaux présents.

Principes d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf)

L'IRMf est une extension de l'IRM qui permet de visualiser indirectement l'activité cérébrale pour étudier le fonctionnement du cerveau. Elle consiste à mesurer les variations hémodynamiques minimales des différentes régions du cerveau qui surviennent lorsque ces régions sont activées. Cela repose sur la prémisse qu'un appel de sang est fait pour répondre au besoin des neurones qui s'activent. Ce phénomène est appelé couplage neurovasculaire.

Le principe de base de l'IRMf pour localiser les zones d'activation cérébrale est connu sous le nom de l'effet BOLD (*Blood Oxygen Level Dependant*). Il fonctionne grâce aux propriétés d'aimantation différentes de l'hémoglobine oxydée (oxyhémoglobine) et de l'hémoglobine réduite (désoxyhémoglobine), cette dernière étant magnétique contrairement à l'hémoglobine oxydée. Lorsque qu'une région cérébrale s'active, les neurones consomment davantage d'oxygène, mais cela est surcompensé par une grande augmentation du flux sanguin local. En conséquence, la concentration de désoxyhémoglobine diminue. Étant donné que la désoxyhémoglobine a des propriétés magnétiques, le signal IRM augmente légèrement pendant les périodes d'activation.

Cette variation étant très faible, des méthodes statistiques puissantes sont nécessaires pour mettre en évidence les activations.

La capture par une IRM de séquences spécifiques appelées séquences écho-planaires T2 permettent de mettre en évidence le signal BOLD. On obtient alors une valeur du signal BOLD pour chaque voxel (petit cube), avec lesquels des cartes paramétriques sont faites. On obtient par la suite des cartes d'activation (T2), que l'on superpose à l'image anatomique de l'IRM (T1) afin de pouvoir localiser les régions activées. Cet examen demande la collaboration du patient, car il doit effectuer certaines tâches lorsque demandé. En général, des périodes d'activité cérébrale alternent avec des périodes de repos. Pendant le temps de l'examen, des images de l'intégralité du cerveau (volume) sont acquises à toutes les 1,5 à 6 secondes.

Jusqu'à récemment, la tomographie par émission de positrons, ou TEP, était considérée comme la technique de choix pour l'imagerie cérébrale fonctionnelle en neurosciences, mais elle a été surpassée par l'IRMf dans plusieurs types d'études en raison des avantages de cette dernière sur la TEP. Il s'agit d'une technique moins invasive étant donné qu'elle ne nécessite pas l'injection d'un produit radioactif. Il n'y a aucun danger connu à l'IRM, et pour cette raison, il n'y a pas de contre-indications à faire des examens de façon répétée. De plus, la résolution spatiale est excellente, soit de 1 à 5 mm.

Cependant, l'IRMf comporte aussi certaines limitations. L'utilisation d'un marqueur radioactif (avec la TEP) est parfois utile, comme lors de l'étude des récepteurs cérébraux. Aussi, le fait de ne pas pouvoir amener de matériel métallique dans la salle d'IRM requiert du matériel spécifique. Enfin, contrairement à d'autres techniques tel

l'EEG, l'IRM possède une résolution temporelle moyenne, c'est-à-dire d'environ une seconde (88, 89).

Le traitement des émotions: revue des études en imagerie fonctionnelle Pattern d'activations chez les sujets sains

Plusieurs études ont été faites en imagerie fonctionnelle dans le traitement des émotions. Une méta-analyse (90), a étudié 55 études de TEP et d'IRM fonctionnelle chez des sujets sains (en tout 761 individus) afin de déterminer si des patrons d'activations existent au courant des différentes tâches émotionnelles. Les émotions étudiées étaient divisées en positives, négatives, joie, peur, colère, tristesse, dégoût et utilisaient des méthodes d'induction visuelles, auditives ainsi que des tâches de rappel. Finalement, les tâches étaient classées comme ayant ou non une demande cognitive.

Le cortex préfrontal médian semble être activé dans le traitement général des émotions, sans que cela ne soit spécifique à aucune émotion. De plus, cette région semble avoir un rôle à jouer pour la détection de signaux émotionnels tant de source interne qu'externe (intéroceptif ou extéroceptif). Le cortex préfrontal médian semble également sensible dans les tâches émotionnelles avec ou sans demande cognitive.

L'amygdale paraît assez clairement être impliquée avec la peur. Elle est responsable dans la détection, la génération et le maintien l'émotion reliées à la peur. Elle semble aussi être importante dans la détection des menaces environnementales.

Le corps cingulé sous-calleux apparaît quant à lui comme étant relié à l'induction de la tristesse, peu importe de la manière dont elle est générée. Une étude avait démontré que cette région était davantage liée au processus cognitif entourant le rappel

de la tristesse qu'à la tristesse elle-même, mais la méta-analyse n'a pas supporté cette affirmation.

Les noyaux gris centraux sont bien connus pour leur implication dans les addictions. Sont compris dans cette appellation le striatum ventral (aussi appelé noyau acumbens), le putamen, le noyau caudé, le globus pallidus, le noyau sous-thalamique et la substance noire. Ils sont aussi impliqués de façon plus générale dans les émotions de joie, principalement le striatum ventral et le putamen. Par ailleurs, ils apparaissent aussi comme des protagonistes dans les émotions de dégoût.

Cette méta-analyse a montré que les tâches émotionnelles avec une demande cognitive engageaient spécifiquement le cortex cingulé antérieur en comparaison avec les conditions émotionnelles passives. Le cortex cingulé antérieur semble aussi impliqué dans le rappel des mémoires émotionnelles, ce qui pourrait aller de paire avec son rôle dans les tâches avec une demande cognitive. Cette région pourrait interagir avec le cortex préfrontal médian pour réguler les tâches à la fois cognitives et émotionnelles, dépendant si la composante cognitive est implicite ou explicite. Le cortex cingulé antérieur et le cortex préfrontal médian pourraient aussi avoir des fonctions de modulation émotionnelle provenant de cette interaction cognitive et émotionnelle. Une hypothèse de plus en plus acceptée est que ces deux régions pourraient servir de modulateurs descendants (*top-down*) pour les réponses émotionnelles intenses, spécialement celles générées par l'amygdale.

L'insula serait impliquée dans le rappel et les demandes cognitives. Elle aurait un rôle préférentiel dans l'évaluation, l'expérience et les aspects expressifs des émotions générées intérieurement (aspects intéroceptifs, par exemple provenant des viscères).

Finalement, le cortex occipital est impliqué dans les stimuli émotionnels visuels. De façon plus particulière, le gyrus fusiforme s'active lors de la reconnaissance des visages.

Les études d'imagerie cérébrale fonctionnelle portant sur le traitement des émotions dans la schizophrénie

Chez les SCZ, les études ont démontré des anomalies des activations régionales cérébrales pendant différentes tâches émotionnelles. Par exemple, l'amygdale est une région à laquelle plusieurs études se sont intéressées, certaines concluant à une sous-activation et d'autres à une activation normale. Une méta-analyse (91) a regroupé les données de 35 études de TEP et d'IRMf et a comparé des SCZ et des sujets sains au niveau d'activation de l'amygdale lors d'une tâche d'expérience émotionnelle aversive. Les résultats démontrent une diminution modeste de l'activation de l'amygdale bilatéralement chez le groupe de SCZ. Cependant, les auteurs soulignent que cette diminution de l'activation est présente seulement lorsqu'est utilisé le contraste entre l'émotion négative et l'émotion neutre, et non pas lorsque seules les activations lors de l'émotion aversive sont utilisées pour comparer le groupe des SCZ du groupe contrôle. Cela s'explique par le fait que les SCZ ont tendance à avoir des amygdales davantage activées lors d'une condition neutre par rapport aux sujets sains (92). De surcroît, les études indiquent que, comparés aux contrôles sains, les SCZ ainsi que leurs parents non affectés n'ont pas d'activation de leurs amygdales bilatéralement pendant l'induction d'une humeur triste (93).

D'autres études ont examiné les activations cérébrales lors de tâches de discrimination d'expressions faciales. Une méta-analyse regroupant 15 études de TEP et d'IRM fonctionnelle comparant des SCZ et des sujets sains a montré un patron d'activation semblable pour les deux groupes (80). Les deux groupes démontraient une activation de l'amygdale bilatéralement de même que dans le gyrus fusiforme droit, mais l'étendue de l'activation généralement beaucoup plus limitée chez les SCZ. Les auteurs suggèrent que l'activation minimale du gyrus fusiforme chez les SCZ pourrait révéler qu'un élément fondamental dans le traitement des visages serait perturbé chez les SCZ.

Les études d'imagerie cérébrale fonctionnelle portant sur le traitement des émotions chez les SCZCAN

Puisque les SCZCAN ont déjà été montrés comme ayant moins de symptômes négatifs, en particulier d'anhédonie, on pourrait s'attendre à ce qu'ils réagissent plus intensément aux stimuli émotionnels par rapport aux SCZ, et que leurs activations cérébrales soient davantage semblables à celles des contrôles sains.

Une étude a été faite pour tester le traitement des émotions sociales et leurs corrélats neurobiologiques chez les SCZ avec une problématique d'abus de substances (94). Cette étude évaluait la réaction à des stimuli évoquant des émotions négatives (tristesse, colère) par le biais d'un film présenté dans l'appareil d'IRMf. Les patients schizophrènes consommateurs rapportaient une plus importante expérience émotionnelle subjective par rapport aux non consommateurs. Les SCZ consommateurs avaient un foyer d'activation dans le cortex préfrontal médial droit et dans le gyrus supramarginal droit. Quant aux SCZ sans abus de substance, un foyer d'activation

significatif a été observé dans la protubérance gauche. En soustrayant les activations du groupe schizophrène de celles du groupe schizophrène avec abus de substances, des foyers d'activation significatifs étaient observés dans le cortex pariétal supérieur droit. Cependant, notons que cette étude incluait des patients ayant un problème de consommation de substances diverses telles cannabis et alcool, ce qui rend plus difficile l'interprétation des résultats. De plus, seules les émotions négatives étaient étudiées, de même que l'expérience émotionnelle. Finalement, la toxicomanie était évaluée de façon rétrospective.

Une autre étude (95) a comparé des SCZ consommateurs (cannabis, alcool, LSD) avec des SCZ non consommateurs en utilisant des images négatives de la banque IAPS (*International Affective Picture System*) lors d'une IRM fonctionnelle. Les résultats ont montré que les SCZ consommateurs cotaient significativement plus élevé que les SCZ non consommateurs pour l'intensité de l'expérience subjective et activaient davantage de régions cérébrales que les non consommateurs, en particulier le cortex préfrontal médian. Toutefois, comme la dernière étude mentionnée, aucune discrimination n'était faite quant aux substances utilisées, et seules les émotions négatives étaient étudiées.

OBJECTIFS DU MÉMOIRE

La schizophrénie est un trouble psychiatrique grave et chronique s'accompagnant d'une constellation de manifestations cliniques. Parmi ces dernières, le groupe comprenant les symptômes dits négatifs est d'intérêt car ces symptômes sont plus étroitement liés au fonctionnement de la personne. L'anhédonie, soit l'incapacité à ressentir du plaisir, en fait partie et peut avoir un lien avec la comorbidité la plus répandue en schizophrénie : l'abus de substances et en particulier le cannabis, qui est la drogue la plus utilisée par les SCZ après l'alcool. Bien que la consommation de substances ait un effet délétère sur l'évolution de la maladie, environ 50% des SCZ en abuseront à un moment de leur vie. Le lien qui unit ces deux conditions est encore mal défini et fait l'objet de multiples hypothèses. Une des hypothèses les plus intéressantes est celle de l'auto-médication, apportée par Khantzian en 1987, qui stipule que les SCZ abusent des drogues pour soulager les affects négatifs. Par ailleurs, les SCZCAN apparaissent différents des non consommateurs à différents points de vue : meilleur fonctionnement pré-morbide, moins de symptômes négatifs, moins d'atteintes cognitives. De plus, ils rapportent une plus grande expérience émotionnelle par rapport aux non consommateurs, tel que démontré lors d'une étude faite dans notre centre de recherche (96). Cependant, cette étude comprenait des limitations entravant la compréhension des différences entre les SCZCAN et les SCZ au niveau du traitement des émotions et leurs corrélats neurophysiologiques.

L'objectif de notre étude consiste à répliquer cette dernière étude en précisant quelque peu la méthode, afin de déterminer l'effet spécifique du cannabis sur la mémoire émotionnelle positive et négative tout en corrélant avec les activations cérébrales à

l'IRMf. Ainsi, nous incluons des SCZ ayant exclusivement une problématique d'abus et de dépendance au cannabis, en excluant toute autre substance.

Nous nous attendons à obtenir des résultats compatibles avec l'hypothèse de l'automédication, hypothèse qui propose que les patients qui consomment du cannabis le fassent pour soulager leur anhédonie et leurs affects négatifs. Ainsi, les SCZCAN pourraient être plus enclins à ressentir des affects négatifs. Conséquemment, nous prévoyons que les patients ayant un trouble lié à la consommation de cannabis aient une expérience subjective plus intense des stimuli émotionnels, principalement ceux à valence négative. De ce fait, nous nous attendons à ce que les SCZCAN cotent de façon plus intense les stimuli émotionnels par rapport aux SCZ, en particulier pour les stimuli à valence négative. De plus, nous croyons que cela devrait se refléter chez les SCZCAN par des activations cérébrales dans les régions préfrontales et limbiques que nous pourrions observer lors de l'imagerie. Enfin, puisqu'il a déjà été démontré que les SCZCAN avaient un meilleur fonctionnement cognitif, nous croyons qu'ils performeront mieux à la tâche de rappel par rapport aux SCZ et que leurs scores de rappel seront meilleurs pour les émotions négatives que positives.

MÉTHODE

Participants

Trois groupes ont été recrutés pour ce projet : des contrôles sains (N=21), des SCZ non toxicomanes (N=14) et des SCZ avec un trouble d'abus ou de dépendance au cannabis (N=14). Seuls des hommes ont été choisis afin de limiter les biais qui pourraient être attribuables au sexe.

Les contrôles sains ont été recrutés via des contacts du personnel du centre de recherche, soit des amis, des connaissances et de la famille. Pour être inclus, les sujets devaient être des hommes en bonne santé, sans antécédent de maladie psychiatrique (critères du DSM-IV), ce qui comprend dépression et autres maladies affectives ainsi que les troubles psychotiques, ni d'antécédent d'abus ou de dépendance à une substance, ce qui était évalué à l'aide d'un questionnaire tel que décrit un peu plus loin. Par ailleurs, les sujets ne devaient pas être connus pour une anomalie neurologique (anomalie structurale: néoplasie, kystes sous-arachnoïdiens ; maladie cérébro-vasculaire, maladie infectieuse, histoire de maladie neurologique, antécédent d'accident vasculaire cérébral, histoire de trauma crânien) et ne devaient pas avoir de contraindication à l'IRM.

Les deux autres groupes, composés de SCZ, ont été recrutés avec l'aide des psychiatres de l'hôpital Louis-H Lafontaine : Dr Olivier Lipp, Dr Marie Villeneuve, Dr Pierre Lalonde, Dr Pierre Léouffre, Dr Emmanuel Stip et Dr Pierre Landry. Les patients provenaient des étages d'hospitalisation et de la clinique externe.

Pour le groupe de SCZ, nous avons inclus des hommes ayant un diagnostic de schizophrénie selon les critères du DSM-IV qui devait figurer au dossier et être confirmé par le médecin référant. Les patients devaient recevoir un traitement avec un

antipsychotique atypique (si risperidone, < 6 mg die) et être stable, c'est-à-dire avoir une absence de décompensation psychotique dans les deux derniers mois et pas de changement de médication depuis les quatre dernières semaines. Nous excluons les patients traités avec un antipsychotique typique en raison de l'effet possible de l'induction de dysphorie par ces médicaments. Nous avons exclu les patients avec un diagnostic de trouble schizo-affectif ou et trouble schizophréniforme, un trouble actuel ou ancien de toxicomanie et ceux avec une anomalie neurologique ou une contreindication à l'IRM. Nous tolérions la présence de consommation de substances passée si cela était rare et ne répondait pas aux critères d'abus ou de dépendance.

Le groupe des SCZCAN devait répondre aux mêmes critères d'inclusion et d'exclusion que le groupe sans consommation, à l'exception de la présence d'abus ou de dépendance au cannabis (critères du DSM-IV) au courant des six derniers mois, et une absence de trouble de consommation d'une autre substance (par exemple : alcool, stimulants). Quinze SCZCAN ont été évalués au courant des années 2009 à 2012, mais un sujet a dû être retiré de l'étude pour n'avoir pas complété en entier le protocole d'imagerie. Pour les deux groupes de SCZ, il n'y avait pas de critère d'exclusion concernant les antécédents d'épisode affectif.

Les 14 SCZCAN ont été appariés pour l'âge et la main dominante avec 14 SCZ et 21 contrôles afin d'obtenir des groupes comparables. Le groupe de SCZ et les contrôles provenaient de la banque de données de notre équipe.

Évaluations cliniques

Les sujets appartenant à chacun des trois groupes ont été rencontrés à une ou deux reprises afin de recueillir les données sociodémographiques et d'effectuer différents tests cognitifs. Nous avons fourni des explications quant au déroulement de l'étude et les risques associés (risque d'inconfort lié à l'immobilité, à l'espace restreint ou au bruit de la machine). Nous nous sommes assurés de leur bonne compréhension et avons répondu aux questions afin d'obtenir un consentement libre et éclairé. Le projet a été approuvé par le comité d'éthique du centre de recherche Fernand-Seguin.

Les données démographiques étaient recueillies à l'aide d'un questionnaire papier rempli par le sujet lui-même. Nous demeurions disponibles pour des précisions sur certains items du questionnaire si cela était nécessaire. Les informations demandées comprenaient l'âge, le sexe, l'état civil, le nombre d'années de scolarité, la main dominante ainsi que le statut socio-économique établi avec le degré de scolarisation et le métier des parents (*National Occupational Classification*). Pour les deux groupes de SCZ, nous demandions l'âge du début de la maladie, la consommation de substance et la médication actuelle, que nous corroborions avec les informations tirées du dossier médical avec l'accord du patient. Tous les patients recevaient au moins un antipsychotique atypique. Dans le groupe des SCZ, cinq patients recevaient de la clozapine, six de l'olanzapine, six de la risperidone et trois de la quetiapine. Dans le groupe de SCZCAN, sept patients étaient traités avec risperidone, quatre avec quetiapine, trois avec olanzapine, un avec clozapine et deux recevaient des antipsychotiques typiques (haloperidol et clopixonol). Aucun des patients ne prenait d'antidépresseur.

Pour les trois groupes, les sujets se soumettaient à une batterie de tests cognitifs tirés de la WAIS-III et qui comprenait les tests de vocabulaire, de similitudes, les matrices et les blocs. Lors de l'évaluation, tous les participants avaient droit à une pause de 15 minutes pour fumer la cigarette s'ils le désiraient. Les sujets contrôles étaient examinés avec l'édition pour les non patients de *l'Entrevue Clinique structurée pour le DSM-IV* (97). Les sujets des deux groupes de SCZ devaient être rencontrés par un examinateur afin d'effectuer la cotation sur l'échelle PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) (98) et l'échelle de dépression de Calgary. Les différents examinateurs ayant participé au projet se sont standardisés et ont pu obtenir une bonne fiabilité inter-évaluateur. Aucun patient n'a dû être retiré de l'étude en raison d'un score trop élevé à l'échelle de dépression de Calgary.

Le groupe comprenant des SCZCAN a eu à remplir le DAST-20 (*Drug Abuse Screening Test*), un questionnaire concernant leur consommation de substance au cours de la dernière année en excluant l'alcool (99). Ils ont aussi passé un test de dépistage de drogues urinaire lors de la première rencontre. Cinq patients ont eu un test de dépistage négatif, quatre ont eu un test positif pour le cannabis seul, deux ont eu un test positif pour le cannabis et les amphétamines et un a obtenu un résultat positif pour les benzodiazépines et la cocaïne. Les patients étaient examinés à la recherche de signes cliniques pour éliminer une intoxication au cannabis (selon les critères du DSM-IV) lors de la rencontre.

Protocole d'imagerie cérébrale

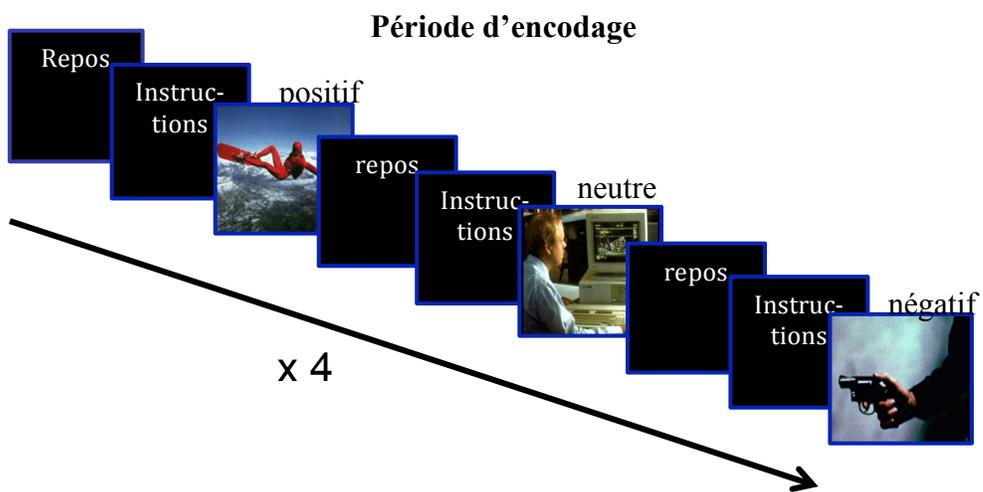
Avant l'IRM fonctionnelle, les sujets des trois groupes recevaient des informations sur le déroulement de la tâche. On demandait au groupe des SCZCAN de s'abstenir de consommer du cannabis ou toute autre drogue 24 heures avant l'examen. Avant l'imagerie, les patients étaient examinés à la recherche de signes cliniques d'intoxication au cannabis. Nous permettions aux patients de fumer la cigarette jusqu'à une heure avant l'imagerie.

Le protocole d'imagerie comprenait trois tâches organisées sous forme de devis par bloc (*block design*), d'une durée de 12 à 14 minutes chacune. Au cours de la première tâche, les sujets visionnaient des images tirées de l'*International Affective Picture System* (IAPS), soit des images positives, négatives et neutres, appariées par rapport au contenu (paysage, personnes, animaux) et présentées dans un ordre aléatoire. Les sujets devaient, à l'aide de boutons, indiquer s'il y avait ou non présence de personnes ou de parties de personnes dans l'image. Cette consigne n'avait pour but que de s'assurer que les sujets portaient attention aux images. Toutefois, il n'était pas dit de façon explicite aux patients de se souvenir des images. La deuxième tâche, d'une durée de 15 minutes, s'agissait d'une tâche de rotation mentale sans rapport avec les deux autres et visait simplement à insérer un bloc de temps avant la troisième tâche afin de séparer l'encodage et le rappel. Au cours de la troisième tâche, les sujets visionnaient des images réparties en blocs de 48,5 secondes d'images émotionnellement positives, négatives et neutres, de façon similaire à ce qui avait été fait lors de la première tâche. La moitié des images de chaque bloc avaient été vues lors de la première tâche alors que l'autre moitié comprenait des images nouvelles. Des périodes de repos de 16 secondes suivies de 3

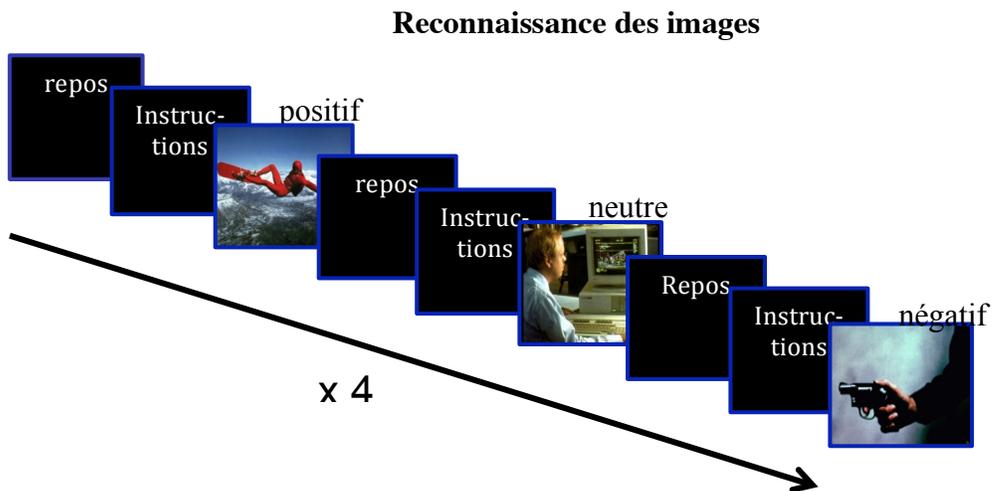
secondes d'instruction séparaient les blocs les uns des autres. Chaque bloc contenait 10 images, présentées de façon aléatoire, et était répété 4 fois durant la tâche. Chaque image apparaissait 3 secondes suivie par un écran blanc avec un point de fixation pour une moyenne de 1,75 secondes (avec un intervalle de 1 à 2,5 secondes). Au cours de cette tâche de mémoire, les participants devaient déterminer, en pressant un bouton, si les stimuli étaient nouveaux ou non.

Après l'IRM fonctionnelle, nous demandions aux sujets de coter chaque groupe d'images de la première tâche de 0 à 8, 0 étant une absence d'émotion et 8 étant la plus forte émotion jamais ressentie. Il leur était bien expliqué de ne pas tenir compte de la valence de l'émotion (positive ou négative), mais seulement de l'intensité de cette dernière.

Protocole d'IRMf



15 minutes entre les tâches



Acquisition de données d'IRMf

Nous avons enregistré le signal BOLD (blood oxygenation level dependent) en utilisant une séquence unique d'imagerie écho-planaire par retour de gradient [temps de répétition (TR) = 3000 ms, temps d'écho (TE) = 30 ms, angle de bascule = 90°, taille de la matrice = 64 x 64 voxels, taille de voxel = 3,5 x 3,5 x 3,5 mm³]. La machine utilisée était une Siemens TRIO de 3.0 Tesla qui est en fonction à l'Unité de Neuroimagerie de l'Institut de Gériatrie de l'Université de Montréal. Nous avons par la suite enregistré les volumes fonctionnels sur les images anatomiques individuelles co-planaires de haute résolution (taille de la matrice – 256 x 256 voxels) prises durant la même session d'imagerie (séquence d'écho de gradient tri-dimensionnel, 176 tranches, épaisseur de tranche = 1 mm, TR = 19 ms, TE = 4,92 ms, angle de bascule = 25°, taille de voxel = 1 x 1 x 1 mm³) afin de mieux identifier les structures activées.

Analyse des données d'IRMf

Nous avons analysé les données d'imagerie en utilisant le logiciel SPM-5 (*Statistical Parametric Mapping*), mis au point par le *Wellcome Department of Cognitive Neurology* à Londres, Royaume-Uni, selon les méthodes de Friston (100). Cela a été fait par les membres de notre équipe de recherche. Nous avons réaligné les images fonctionnelles au volume moyen de la série pour corriger les artéfacts dus aux mouvements mineurs de la tête. Par la suite, nous avons utilisé un filtre passe-haut afin de corriger la dérive du signal (*signal drift*). Les images ont ensuite été normalisées dans l'espace stéréotaxique du MNI (*Montreal Neurological Institute*). Puis, nous avons effectué un lissage spatial sur

les images fonctionnelles avec un noyau gaussien tridimensionnel (8 mm FWHM) pour améliorer le ratio signal-bruit.

Nous avons utilisé une approche de détection de pic standard et un modèle linéaire général a été implémenté dans SPM5 pour nos analyses statistiques dans le but d'identifier les changements associés avec la mémoire émotionnelle épisodique. Nous avons tout d'abord effectué une analyse à effet fixe pour chaque participant pour établir les cartes d'activation cérébrales individuelles associées à différentes conditions, c'est-à-dire la mémoire du matériel émotionnel comparée à la mémoire de matériel émotionnellement neutre. L'analyse à effet fixe a produit des images de contraste individuelles qui ont ensuite été utilisées en tant que données brutes pour l'implémentation d'un modèle à effet aléatoire de second niveau (tests T sur échantillon unique) pour investiguer le schéma d'activation durant les différents contrastes de mémoire émotionnelle (négative et positive) dans chaque groupe (sujets sains, SCZ et SCZCAN). Nous avons faits ces tests T sur échantillon unique pour chaque groupe afin de soustraire l'activité cérébrale associée à la mémoire des stimuli neutres de celle associée aux stimuli émotionnels (mémoire des stimuli émotionnels moins neutres). Étant donné le manque d'études qui se sont intéressées aux corrélats neurophysiologiques de la mémoire émotionnelle chez les SCZ et chez les SCZCAN, nous avons fait une analyse exploratoire du volume cérébral dans son entier. Le seuil pour qu'une activation soit statistiquement significative a été fixé à $p = 0,001$ non corrigé pour des comparaisons multiples. Nous avons aussi recherché les différences potentielles entre les groupes de SCZ en utilisant des tests T pour deux échantillons avec un seuil de signification statistique fixé à $p = 0,005$ non corrigé pour des comparaisons multiples. De

plus, nous avons établi un seuil d'extension de 5 voxels consécutifs. Nous avons estimé les effets de chaque voxel du cerveau en utilisant le modèle linéaire général et des valeurs de voxels pour les contrastes d'intérêt, qui ont généré des cartes paramétriques statistiques des statistiques t que nous avons par la suite transformées en distribution normale Z.

Analyse des données comportementales

La précision de la reconnaissance des images a été mesurée en prenant en compte à la fois le taux de réussite et le taux de fausses alarmes. Le taux de réussite est défini comme le nombre d'images anciennes identifiées correctement comme ayant été vue auparavant divisé par le nombre total d'images anciennes. Le taux de fausses alarmes est caractérisé par le nombre d'images distractives incorrectement identifiées comme déjà vues divisé par le nombre total d'images distractives. La précision de la reconnaissance a été calculée comme la différence entre le taux de réussite et de fausses alarmes avec une valeur maximale de +1 (reconnaissance parfaite des stimuli présentés durant l'encodage incident) et une valeur minimale de -1 (faussement rapporter avoir vu toutes les images nouvelles).

Pour analyser la cotation des stimuli émotionnels et la précision de la reconnaissance, nous avons effectué des analyses de variance (ANOVA) à mesures répétées avec le type d'image (positive, négative ou neutre) comme facteur intra-sujet groupe (schizophrénie, sujets sains, double diagnostic) comme facteur inter-sujets. Lorsque nous détectons un effet de groupe ou de stimulus, nous approfondissons la source de ces effets en utilisant des tests t post hoc. Pour tenir compte de l'augmentation

du taux d'erreur de type un attribuable à de multiples analyses post-hoc, le seuil de signification statistique a été ajusté selon la correction de Bonferroni ($p < 0.017$). Nous avons analysé les données sociodémographiques, cliniques et comportementales avec SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), version 15.0.

RÉSULTATS

Variables cliniques

Données sociodémographiques et cliniques

Nous avons obtenu trois groupes, soit un groupe contrôle (N=21), un groupe de SCZ (N=14) et un groupe de SCZCAN (N=14). Les trois groupes ont été appariés pour l'âge (en années. Contrôles=30.3(7.9); SCZCAN=30.9(11.5); SCZ=32,6(8,4); $p < 0.05$), le statut socio-économique (101) ($p = 0.001$ et $p = 0.020$ (Contrôles=2.4(1.1); SCZCAN=3.8(1.2); SCZ=2,9(0,7); $p > 0.05$) et la main dominante (nombre de gauchers. Contrôles: 4; SCZCAN: 1; SCZ: 4; $\chi^2 = 1.263$; $p > 0.05$). Toutefois, les contrôles sains étaient significativement plus éduqués que les deux groupes de SCZ ($p = 0.001$ (Contrôles=18(3); SCZCAN=10(2); SCZ=11,1(1,9); $p > 0.05$). Les SCZCAN étaient d'un statut socioéconomique significativement plus bas que les sujets sains et les SCZ, mais le statut socioéconomique ne différait pas entre les SCZ et les contrôles. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de SCZ pour l'âge d'apparition de la maladie (en années. SCZCAN=20.3(4.4); SCZ=20,8(4,6); $p > 0.05$), le temps d'évolution (en années. SCZCAN=10.6(12.2); SCZ=11,9(9,0); $p > 0.05$) et la médication qui était calculée en équivalents chlorpromazine (en mg/jour. SCZCAN=553(392); SCZ=568(276); $p > 0.05$) (102).

Les SCZCAN présentaient des symptômes positifs, négatifs et dépressifs comparables à ceux des SCZ, (Dépression: SCZCAN=3.8(4.1); SCZ=3,7(2,1); PANSS-positive: SCZCAN=16.4(6.0); 17,1(4,7); PANSS-négative: SCZCAN=18.9(5.3); SCZ=19,9(6,2); tous $p > 0.05$), mais avaient moins de symptômes pour la sous-échelle de

symptômes généraux de la PANSS (SCZCAN=32.5(8.7); SCZ=37,3(5,2); p=0.030)

(Tableau 1).

Tableau 1 : données démographiques et cliniques

	SCZ (N=14)	SCZCAN (N=14)	Contrôles (N=21)
Âge (années)	32.6 (8.4)	30.9 (11.5)	30.3 (7.9)
Gauchers	4	1	4
Éducation (années)	11.1 (2.9)	10.0 (1.9)	18.0 (2.9)**
Statut socio-économique	2.9 (0.7)*	3.8 (1.2)	2.4 (1.1)**
Données cliniques :			
Âge d'apparition de la maladie (années)	20.8 (4.6)	20.3 (4.4)	--
Durée de la maladie (années)	11.9 (9.0)	10.6 (12.2)	--
Médication totale (mg/jour)	568 (276)	553 (392)	--
PANSS positive	17.1 (4.7)	16.4 (6.0)	--
PANSS négative	19.9 (6.2)	18.9 (5.3)	--
PANSS générale	37.3 (5.2)	32.5 (8.7)	--
Échelle de dépression de Calgary	3.7 (2.1)	3.8(4.1)	--
Antipsychotiques :			
Risperidone	42,9 (6)	50 (7)	--
Quetiapine	21,4 (3)	28,6 (4)	
Olanzapine	42,9 (6)	21,4 (3)	
Clozapine	35,7 (5)	7,1 (1)	
Antipsychotique typique		14,3 (2)	

Médication totale en équivalents chlorpromazine; (Écart-type); * p<0.05; ** p=0.001.

Tests cognitifs

Les contrôles sains ont eu une performance significativement meilleure que les deux groupes de patients SCZ dans chacun des tests cognitifs, soit les blocs, le vocabulaire, les similitudes et les matrices. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de SCZ (Tableau 2).

Tableau 2 : tests cognitifs

	Contrôles (N=21)	Scz (N=14)	SCZCAN (N=14)	p
Blocs	13(3)	9(3)	8(3)	*, **
Similitudes	12(3)	7(3)	7(3)	*, **
Vocabulaire	11(2)	6(3)	6(3)	*, **
Matrices percentile)	78,24(19,98)	47,00(22,82)	49,31(19)	*, **

Légende : * significatif entre contrôles et SCZ (p < 0,017)

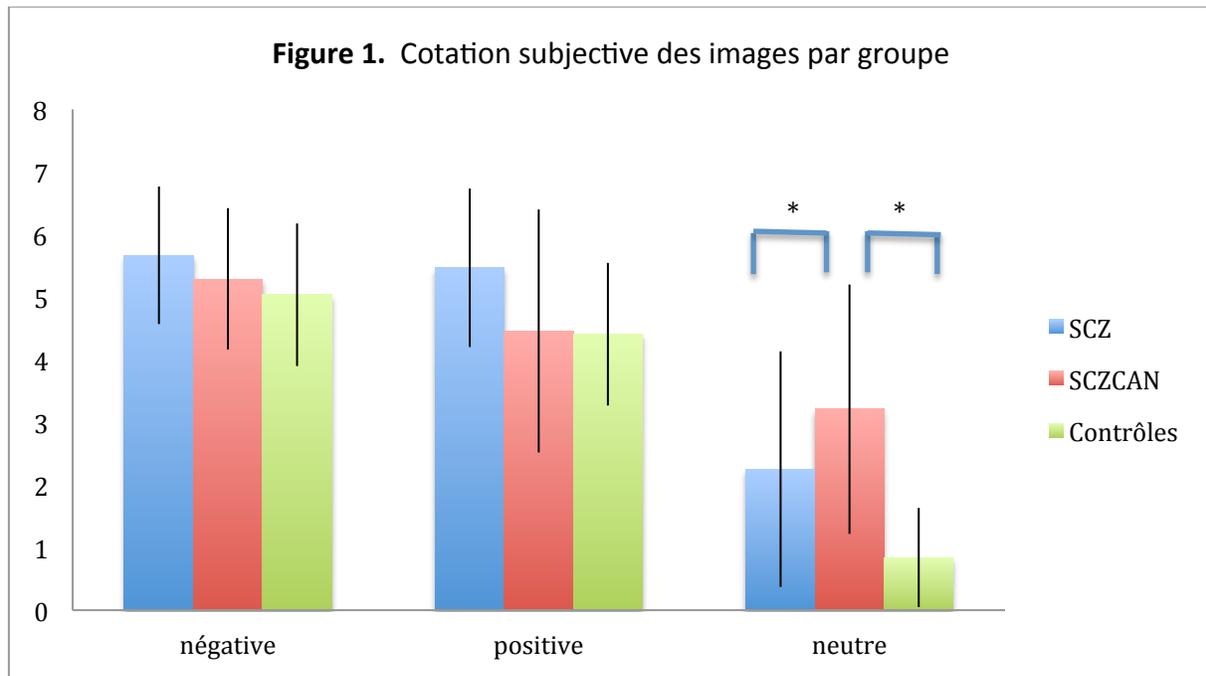
** significatif entre contrôles et SCZCAN (p < 0,017)

Analyse des données comportementales

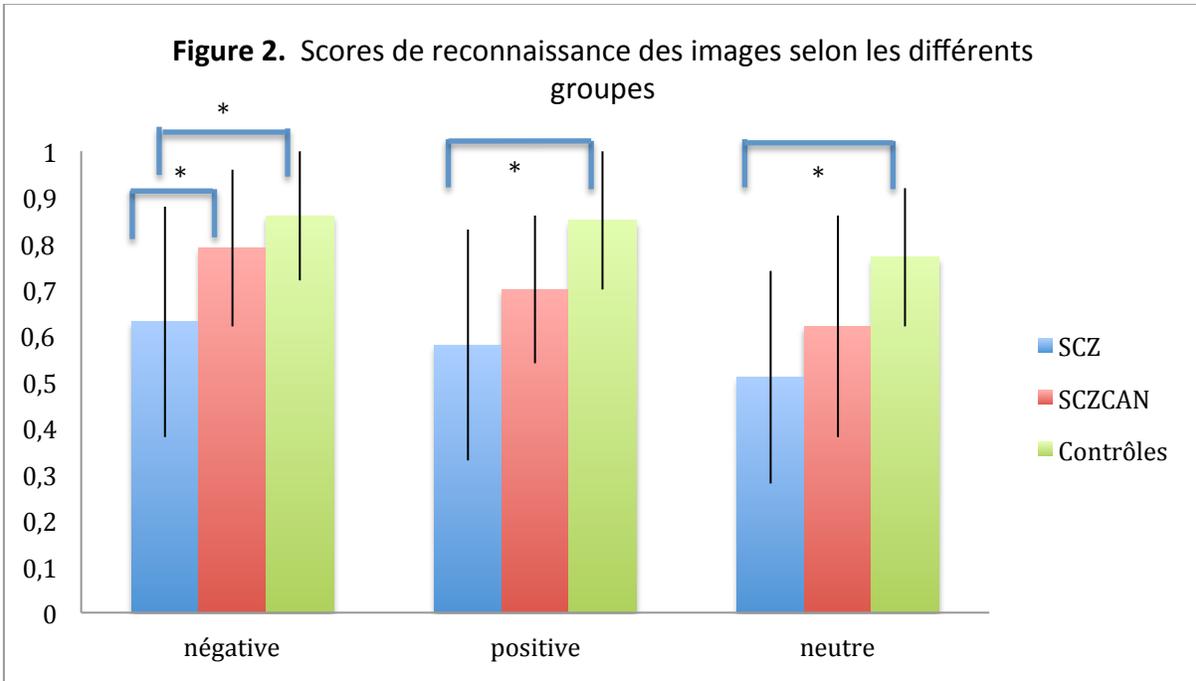
L'analyse de la cotation subjective des stimuli a montré un effet significatif de l'interaction type d'image par groupe ($F(4)=7.61, p<0.001$), mais pas d'effet significatif de groupe. Les tests t post-hoc ont révélé que les trois groupes ont coté les images positives et négatives de façon comparable (Négatives: Contrôles=5.04 (1.06); SCZCAN=5.34 (1.17); SCZ=5,67(1,10); Positives: Contrôles=4.38 (1.15); SCZCAN=4.57 (1.96); SCZ=5,47 (1,27); tous $p>0.05$). Cependant, les SCZCAN ont coté les images neutres comme étant plus chargées émotionnellement que l'ont fait les contrôles et les SCZ ($p<0.001, p=0.043$) (Contrôles=1.13 (1.11); SCZCAN=3.25 (2.00); SCZ=2,25 (1,88)). Une tendance non significative a montré que les SCZ attribuaient davantage d'émotions aux stimuli neutres que les contrôles ($p=0.066$). (Figure 1)

En ce qui a trait à la précision de la reconnaissance des images, nous observons un effet principal du groupe ($F(2)=13.86, p<0.001$). Nous n'avons pas trouvé d'interaction entre le groupe et le type d'image pour l'exactitude de la reconnaissance. Les tests post-hoc ont montré que les SCZ performant significativement moins bien que les contrôles pour tous les types d'images (négatives, positives, neutres ($p<0.001$)). Les SCZCAN ont obtenu un score similaire aux contrôles pour la reconnaissance des images négatives ($p>0.05$), mais ont eu une performance moindre pour les stimuli positifs et neutres ($p=0.007, p=0.020$, respectivement). La comparaison directe entre les deux groupes de SCZ a montré que les SCZCAN performaient de façon similaire aux SCZ dans la condition neutre ($p>0.05$), mais significativement mieux dans la condition négative ($p=0.011$). Nous avons aussi observé une tendance pour une meilleure performance chez les

SCZCAN par rapport aux SCZ pour la reconnaissance des stimuli positifs ($p=0.064$) (Figure 2).



Cotation subjective de la réponse émotionnelle pour les conditions négatives, positives et neutres dans les trois groupes. Moyenne (écart-type): **Négative**: Contrôles = 5.04(1.06); SCZCAN = 5.25(1.16); SCZ = 5.67(1.10); **Positive**: Contrôles = 4.38(1.15); SCZCAN = 4.50(2.02); SCZ = 5.47(1.27); **Neutre**: Contrôles = 1.13(1.11); SCZCAN = 3.19(2.06); SCZ = 2.25(1.88). * différence statistiquement significative entre les groupes ($p < 0,05$)



Scores de mémoire pour les conditions négative, positive et neutre dans les trois groupes. Moyenne (écart-type) : **Négative**: Contrôles = 0.86(0.14), SCZCAN = 0.79(0.17), SCZ = 0.63(0.25); **Positive**: Contrôles = 0.86(0.15), SCZCAN = 0.70(0.16), SCZ = 0.58(0.25); **Neutre**: Contrôles = 0.78(0.15), SCZCAN = 0.62(0.24), SCZ = 0.51(0.23).

* différence statistiquement significative entre les groupes ($p < 0,05$)

Résultats de l'IRMf

Mémoire des images à valence négative

Pour le contraste des activations lors de la tâche de mémoire négative en comparaison avec la tâche de mémoire des images neutres, les contrôles ont montré des foyers d'activation dans des régions du cortex occipital gauche (gyrus médian, inférieur, fusiforme (bilatéral) et lingual), le cortex frontal droit, le cortex frontal (gyrus précentral), le cortex orbitofrontal, le cortex temporal (gyrus temporal droit), l'amygdale (bilatéralement), l'hippocampe droit et le thalamus.

De façon similaire, le groupe des SCZCAN a démontré des activations cérébrales dans le cortex occipital (cunéus gauche, central gauche et gyrus inférieur droit), le cortex frontal droit (orbitofrontal, cortex inférieur et médian), l'hippocampe droit, le cortex frontal gauche (gyrus précentral), le cortex pariétal supérieur droit et le cortex temporal droit (gyrus temporal médian).

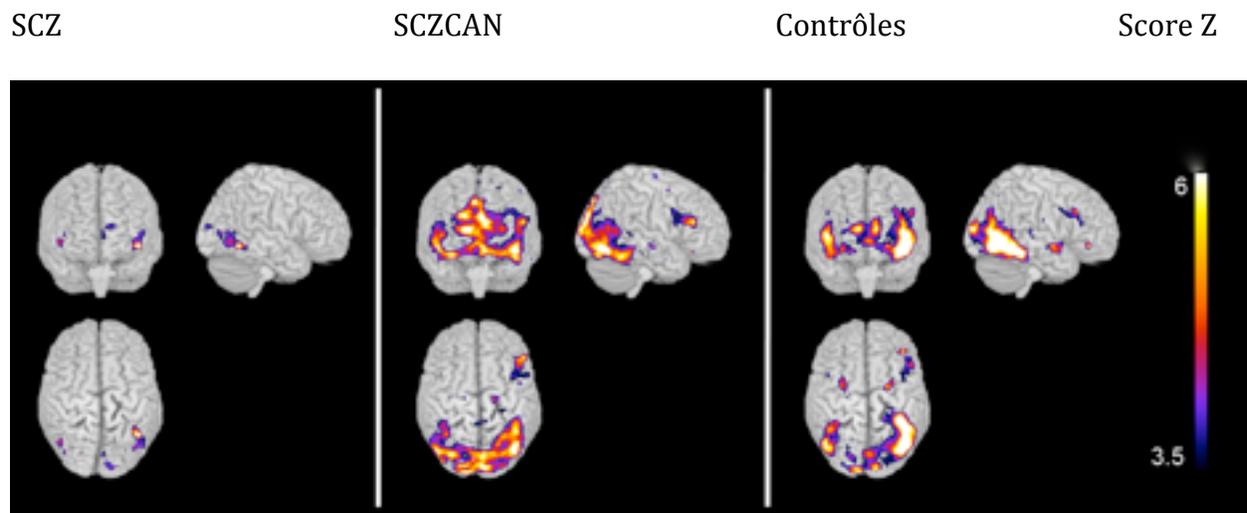
Pour le groupe des SCZ, nous avons identifié des foyers d'activation significatifs restreints au cortex occipital, au cortex temporal inférieur bilatéral et au cortex temporal médian droit. (Tableau 3, Figure 3).

Tableau 3. Activations cérébrales durant la reconnaissance d'images à valence négative (en comparaison aux images neutres) pour les trois groupes.

Groupe	Région cérébrale	G/D	AB	Coordonnées MNI			Score Z	Voxels	P
				x	y	z			
SCZ	Temporal inférieur	D	19	46	-60	-10	4.80	122	0.001
		G	37	-46	-66	-7	3.67	34	0.001
	Temporal médian	D	19	49	-70	4	3.41	122 ^φ	0.001
	Occipital inférieur	D	19	42	-74	-7	3.53	122 ^φ	0.001
	Occipital médian	G	19	-38	-77	4	3.48	11	0.001
	Cuneus	D	18	14	-98	10	3.40	55	0.001
	Calcarine	D	18	7	-91	10	3.31	55 ^φ	0.001
SCZCAN	Occipital inférieur	D	18	42	-77	-14	4.73	1021	0.001
	Occipital médian	G	18	-14	-102	7	4.67	1021 ^φ	0.001
	Cuneus	G	19	-4	-88	38	4.52	1021 ^φ	0.001
	Orbitofrontal	D	47	46	24	-18	4.36	7	0.001
	Frontal inférieur	D	46	52	28	18	4.17	37	0.001
	Frontal médian	D	6	49	0	52	3.58	15	0.001
	Hippocampe	D	28	21	-21	-10	3.57	81	0.001
	Pariétal supérieur	D	7	18	-70	63	3.37	41	0.001
	Précentral	G	6	-35	-18	70	3.26	14	0.001
	Temporal médian	D	21	63	-4	-24	3.20	9	0.001
CONTRÔLES	Temporal inférieur	D	37	46	-70	-7	6.09	871	0.001
	Fusiforme	D	37	42	-46	-18	5.99	871 ^φ	0.001
		G	37	-42	-52	-14	4.37	262	0.001
	Occipital médian	G	19	-46	-74	4	4.68	262 ^φ	0.001
	Occipital inférieur	G	19	-46	-74	-7	4.43	262 ^φ	0.001
	Orbitofrontal	D	11	42	35	-10	4.67	9	0.001
	Amygdale	D		24	-7	-10	4.42	26	0.001
		G		-28	-4	-14	4.07	28	0.001
	Frontal inférieur	D	46	52	21	28	4.08	42	0.001
	Précentral	D	9	42	4	32	3.32	42 ^φ	0.001
	Lingual	G	17	-10	-91	-14	3.41	20	0.001
	Hippocampe	D	41	32	-32	7	3.45	8	0.001
	Thalamus	D		24	-28	0	3.34	8 ^φ	0.001

G = Gauche; D = Droite; AB = Aire de Brodmann; p est non corrigé; ^φ même cluster que plus haut.

Figure 3. Signal BOLD (Blood oxygenation level dependant) durant la reconnaissance des images à valence négative dans les trois groupes.



Mémoire des images à valence positive

Lors du contraste de la mémoire des émotions positives moins neutres, nous avons observé des activations cérébrales significatives chez les contrôles dans le cortex occipital (fissure calcarine droite, gyrus supérieur gauche et gyrus fusiforme droit), le cortex frontal droit (cortex orbitofrontal et inférieur), le putamen gauche, le gyrus précentral droit ainsi que l'hippocampe et le noyau caudé bilatéralement.

Les SCZCAN activaient significativement le cortex occipital (gyrus lingual droit, fissure calcarine gauche), le cortex temporal inférieur droit, l'hippocampe droit et le cortex frontal droit médian et inférieur.

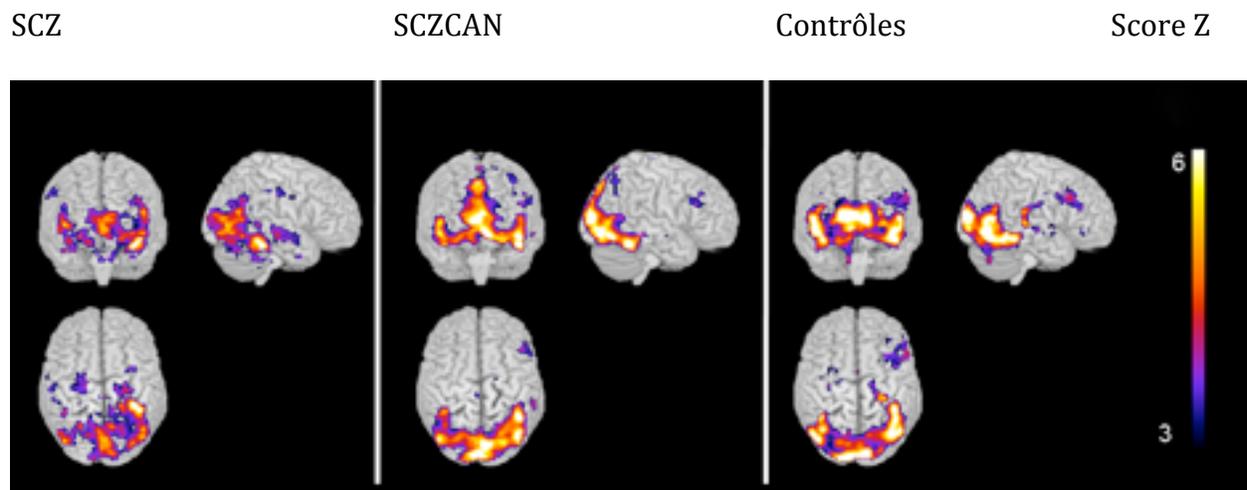
Finalement, les SCZ sans abus de cannabis ont montré des activations dans les régions occipitales et pariétales. Ils ont aussi démontré des activations significatives dans le cervelet et dans l'hippocampe gauche (Tableau 4, Figure 4).

Tableau 4. Activations cérébrales durant la reconnaissance des images à valence positive (en comparaison avec les images neutres) pour les trois groupes.

Groupe	Région cérébrale	G/D	AB	Coordonnées MNI			Score Z	Voxels	P
				x	y	z			
SCZ	Fusiforme	D	20	35	-38	-24	4.68	2044	0.001
	Occipital médian	G	19	-42	-80	0	4.17	2044 ^φ	0.001
	Cervelet	G		-42	-49	-32	3.48	22	0.001
	Hippocampe	G	34	-18	-7	-21	3.48	94	0.001
	Postcentral	G	7	-60	-21	35	3.16	60	0.001
	Pariétal inférieur	G	4	-52	-35	38	3.07	60 ^φ	0.001
SCZCAN	Lingual	D	18	10	-84	-14	4.91	2065	0.001
	Calcarine	G	18	0	-94	4	4.72	2065 ^φ	0.001
	Temporal inférieur	D	37	46	-56	-24	4.60	2065 ^φ	0.001
	Frontal médian	D	9	52	28	32	3.39	68	0.001
	Frontal inférieur	D	46	46	21	21	3.31	68 ^φ	0.001
	Hippocampe	D		18	-10	-14	3.08	7	0.001
CONTRÔLES	Occipital supérieur	G	18	-10	-102	7	5.32	1041	0.001
	Calcarine	D	18	10	-94	7	5.22	1041 ^φ	0.001
	Fusiforme	D	37	42	-46	-18	5.14	1041 ^φ	0.001
	Hippocampe	D		32	-32	0	4.30	100	0.001
		G		-18	-10	-10	3.01	47	0.001
	Noyau caudé	D		18	-18	21	3.57	100 ^φ	0.001
		G		-21	-18	18	3.19	13	0.001
	Frontal inférieur	D	9	56	21	32	3.84	190	0.001
	Précentral	D	9	46	4	32	3.42	190 ^φ	0.001
	Putamen	G		-24	0	-10	3.05	47 ^φ	0.001
Orbitofrontal	D	47	38	32	-10	3.28	24	0.001	

SCZ = SCZ sans consommation de cannabis. SCZCAN = SCZ avec consommation de cannabis. Contrôles = sujets sains. G = Gauche; D = Droite; AB = Aire de Brodmann; p est non corrigé; ^φmême cluster que plus haut.

Figure 4. Signal BOLD (Blood oxygenation level dependant) durant la reconnaissance des images à valence positive pour les trois groupes.



Comparaison entre les groupes

Images à valence négative

La comparaison directe entre les deux groupes de SCZ a révélé que, en comparaison aux SCZ, les SCZCAN montrent de plus grandes activations durant la reconnaissance des images négatives dans les régions occipitales, temporales, pariétales, frontales et orbitofrontales. Pendant cette même tâche, les SCZCAN ont aussi montré de plus grandes activations au niveau du cervelet gauche, du thalamus droit, du putamen droit, de l'hippocampe droit et de l'insula droite en comparaison aux SCZ. (Tableau 5, figure 5)

Images à valence positive

Durant la reconnaissance des images positives, les SCZCAN ont présenté des activations plus fortes au niveau de la fissure calcarine gauche, du gyrus fusiforme droit et du gyrus frontal inférieur droit. Cependant, les SCZ n'ont montré aucune activation supérieure à celle des SCZCAN tant dans la condition positive que négative. (Tableau 5, figure 5)

Tableau 5. Différences dans les activations cérébrales entre les groupes de SCZ pendant la reconnaissance des images à valence négative et positive (en comparaison avec les images neutres).

Groupe	Région cérébrale	G/D	AB	Coordonnées MNI			Score Z	Voxels	P
				x	y	z			
Reconnaissance des images négatives en comparaison aux images neutres									
SCZCAN > SCZ	Fusiforme	D	37	46	-56	-21	3.72	109	0.001
	Temporal supérieur	D	22	60	-35	10	3.93	179	0.001
	Cuneus	G	19	-4	-91	28	3.37	187 ^φ	0.001
		D	18	7	-98	14	3.87	187	0.001
	Frontal inférieur	D	46	52	28	18	3.22	36	0.001
	Cervelet	G		-35	-77	-21	3.37	32	0.001
	Thalamus	D		4	-32	7	3.29	11	0.001
	Temporal médian	G	39	-46	-56	7	3.61	51	0.001
		D	37	49	-42	-10	3.67	109 ^φ	0.001
	Angulaire	D	39	49	-56	24	3.54	179 ^φ	0.001
	Putamen	D		35	-18	0	3.01	56	0.001
	Supramarginal	G	40	-60	-28	21	3.20	11	0.001
	Orbitofrontal	D	47	52	24	-4	2.88	10	0.002
	Hippocampe	D		21	-32	10	2.84	5	0.002
Insula	D		42	0	4	2.74	18	0.003	
Reconnaissance des images positives en comparaison aux images neutres									
SCZCAN > SCZ	Fusiforme	D	37	46	-56	21	3.01	12	0.001
	Fissure calcarine	G	18	0	-94	7	2.99	14	0.001
	Frontal inférieur	D	9	60	18	24	2.66	6	0.004

G = Gauche; D = Droite; AB = Aire de Brodmann; p est non corrigé; ^φ même cluster que plus haut.

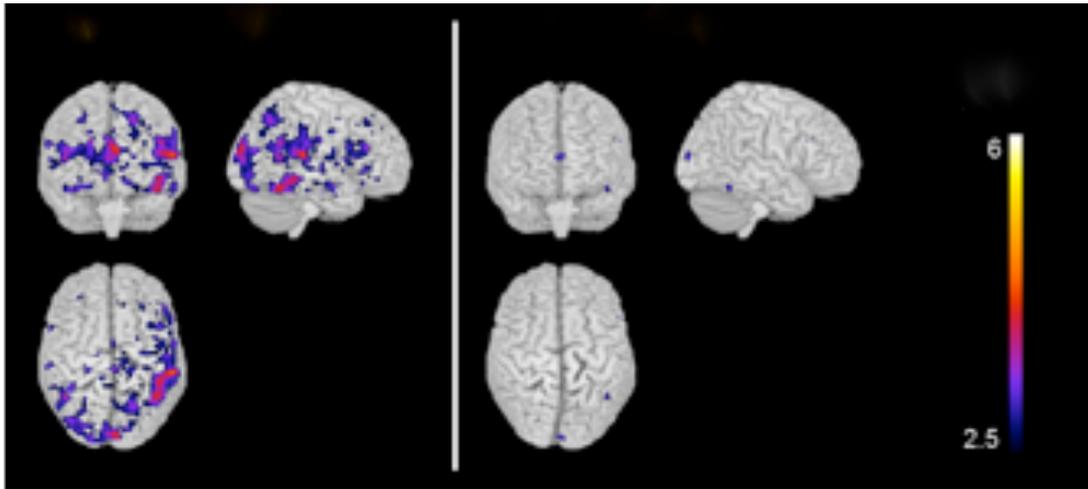
Figure 5. Différences dans le signal BOLD (Blood oxygenation level dependant) entre les groupes de SCZ pour les images à valence négatives et positives.

SCZCAN > SCZ

Mémoire négative

Mémoire positive

Score Z



DISCUSSION

Récapitulation de la problématique

La schizophrénie est un trouble psychiatrique grave et invalidant, se manifestant le plus souvent au début de l'âge adulte, d'où ses conséquences dévastatrices sur le fonctionnement des gens qui en souffrent. En effet, la grande majorité des personnes qui en sont atteintes n'arriveront jamais à maintenir un travail, être en couple, fonder une famille et s'intégrer dans un réseau social. Donc, leur qualité de vie sera sévèrement altérée, et ce, pour la majeure partie de leur existence.

La schizophrénie s'accompagne de nombreuses comorbidités. Du côté physique, notons le tabagisme et ses conséquences, une augmentation du risque de diabète de type 2 et de maladies coronariennes et augmentation du risque de mortalité attribuables aux causes physiques en général. Les SCZ ont également plus de risque de souffrir de comorbidités psychiatriques, telles que les troubles dépressifs et anxieux, les troubles de comportement et les troubles liés aux substances.

Environ 50% des SCZ auront un trouble lié aux substances au courant de leur vie. Parmi les substances utilisées, le cannabis est la deuxième plus fréquente après l'alcool. Au cours des dernières années, la littérature médicale et scientifique a vu se multiplier les écrits sur la consommation de cannabis chez les SCZ. Malgré les nombreuses études sur le sujet, les avis divergent et le lien qui unit ces deux comorbidités demeure mal compris. Ce qui ressort le plus clairement est l'impact de la consommation de cannabis sur l'évolution de la maladie: pauvre adhérence au traitement, plus grande incidence de rechutes psychotiques, d'épisodes dépressifs, de suicide, d'itinérance, de chômage, ainsi que de problèmes légaux et de santé (38). Toutefois, les motivations qui sous-tendent la

consommation de cannabis chez les SCZ restent un sujet de spéculations. Plusieurs pistes intéressantes ont été proposées, et parmi celles-ci, celle de l'automédication amenée par Khantzian semble avoir le plus d'éléments en sa faveur. Cette hypothèse suggère que les SCZ consomment des substances afin de soulager des affects négatifs.

Contextualisation de l'étude

Deux autres études faites par notre laboratoire utilisant l'IRM fonctionnelles et s'intéressant aux émotions négatives (94, 95) ont montré que les SCZ consommateurs rapportaient une expérience subjective plus intense de l'émotion par rapport aux SCZ. Cela était corroboré par des trouvailles du point de vue neurophysiologique par une plus grande activation en préfrontal chez les SCZ consommateurs en comparaison avec les SCZ. Cependant, ces études comportaient certaines limitations, comme le fait d'avoir inclus des SCZ avec une problématique de polytoxicomanie, d'avoir étudié seulement les émotions négatives avec des images vues de façon passive.

Le but de l'étude actuelle était de reproduire les dernières études en resserrant les critères d'inclusion et en précisant la méthode afin de mieux isoler l'effet du cannabis seul chez les SCZ au niveau du traitement des émotions et de la mémoire émotionnelle. Cela a pour visée de contribuer à une meilleure compréhension des facteurs pouvant être en cause dans la prise de cannabis chez les SCZ et ainsi pouvoir agir de façon plus ciblée.

Comme lors des deux études précédentes, nous nous attendions à ce que les SCZCAN se rapprochent davantage des contrôles que les SCZ tant du point de vue de l'expérience subjective et de la mémoire que pour les activations cérébrales.

Résultats de l'étude

L'expérience émotionnelle

Les résultats de notre étude ont montré que les trois groupes cotaient de façon similaire les stimuli émotionnels, à l'exception des SCZCAN qui cotaient comme étant plus émotionnels les stimuli neutres par rapport aux contrôles et aux SCZ. Les SCZ ont coté comme étant plus chargés les stimuli neutres par rapport aux contrôles, mais la tendance n'était pas significative. Cela va dans le sens de ce qui avait déjà été démontré lors d'autres études sur l'expérience émotionnelle dans la schizophrénie (52, 80). Le fait que les SCZCAN rapportent les stimuli neutres comme étant plus intenses émotionnellement est intéressant et peut donner une hypothèse quant aux motivations qui peuvent soutenir la consommation de cannabis. En effet, en supposant que certains SCZ sont davantage portés à attribuer une valeur émotionnelle à divers stimuli qui n'en ont pas pour la majorité des gens, on peut penser que cela doit entraîner un état d'inconfort que certains vont tenter de soulager par la consommation. Toutefois, nous nous serions attendus à ce qu'ils cotent aussi de façon plus élevée les stimuli négatifs comme cela avait été le cas lors des études précédentes (94, 95). Mentionnons que lors de ces études, les SCZ consommateurs se distinguaient des SCZ par des symptômes négatifs moins marqués, ce qui pourrait expliquer cette différence, puisque dans la présente étude, nous n'avons pas observé de différence entre les patients consommateurs et non-consommateurs en termes de symptômes négatifs. Par ailleurs, lors des études précédentes, les patients consommaient des substances diverses (alcool, stimulants) et prenaient des antipsychotiques typiques et atypiques, alors qu'ici, les patients ne

consommaient que du cannabis et étaient traités sauf exception avec des antipsychotiques atypiques.

La mémoire émotionnelle et ses corrélats neurophysiologiques

La trouvaille la plus marquante de notre étude se situe dans les performances des différents groupes pour la mémoire émotionnelle. Pour les trois types d'images (négatives, positives, neutres), les contrôles sains ont été ceux qui ont le mieux réussi, suivi par les SCZCAN et les SCZ. De surcroît, pour la mémoire négative, les SCZCAN ont obtenu des scores comparables aux contrôles. Les SCZCAN ont performé significativement mieux que les SCZ pour la mémoire négative et mieux, mais non significativement, pour la tâche de mémoire positive. Les deux groupes de SCZ ont eu des scores similaires pour la mémoire des émotions neutres. Cela pourrait indiquer que la mémoire émotionnelle, en particulier négative, serait effectivement préservée chez les SCZCAN. Cela va dans le même sens que plusieurs études ayant démontré que les SCZ consommateurs étaient différents des SCZ : meilleur fonctionnement cognitif et social, moins de symptômes négatifs, meilleure reconnaissance d'images positives et négatives (42, 103-105). Il est néanmoins incertain si la meilleure performance des SCZCAN est due à une meilleure mémoire émotionnelle ou à une meilleure mémoire indépendamment de la composante émotionnelle (mémoire épisodique). Le fait qu'ils n'aient pas mieux performé que les SCZ pour la tâche neutre laisse croire que la composante émotionnelle a une influence sur la rétention mnésique, mais on ne peut éliminer que des différences auraient pu apparaître entre les deux groupes de SCZ avec des échantillons plus grands. D'autre part, il a déjà été démontré que les SCZCAN avaient de meilleures capacités cognitives que les non consommateurs pour les capacités visuo-

spatiales, la mémoire visuelle (104, 105), la mémoire verbale, la mémoire de travail et les fonctions exécutives (106).

Au niveau des résultats de l'IRM fonctionnelle, les contrôles ont montré des régions d'activation cérébrale associées avec le traitement émotionnel et la mémoire épisodique (107). Outre l'activation des régions occipitales attendue étant donné l'usage de stimuli visuels, les sujets sains ont aussi activé le cortex préfrontal (orbitofrontal et dorsolatéral) et temporal inférieur, l'amygdale, l'hippocampe et le thalamus lors de la reconnaissance d'images négatives. La reconnaissance d'images positives a entraîné des activations en occipital et en préfrontal (orbitofrontal et dorsolatéral), de même que dans l'hippocampe et le noyau caudé. Le cortex orbitofrontal est connu pour jouer un rôle dans le processus décisionnel, le traitement des émotions et la mémoire, alors que le cortex dorsolatéral est impliqué dans les fonctions exécutives (108). L'hippocampe est impliqué dans la consolidation des mémoires, l'amygdale, dans les émotions négatives et la mémoire, le cortex temporal inférieur, dans la perception des émotions faciales, et le noyau caudé, dans le traitement automatique des affects positifs (107, 109).

Les SCZ ont quant à eux activé des régions cérébrales beaucoup plus restreintes lors de la tâche de mémoire, appuyant ce qui déjà été démontré dans la littérature portant sur la mémoire épisodique non émotionnelle en schizophrénie (110) ainsi que dans les données préliminaires de notre groupe de recherche sur la mémoire émotionnelle (96). Pour tout type de valence émotionnelle (positive, négative, neutre), les SCZ ont montré des activations dans les régions pariétales et occipitales correspondant aux aires étendues du système visuel. Pendant la reconnaissance des

images négatives, les SCZ ont eu des activations au niveau de l'hippocampe, mais aucune région cérébrale frontale. Cependant, des petits foyers d'activations ont été observés dans le groupe de SCZ durant la tâche de reconnaissance des images positives.

En comparaison, les SCZCAN ont démontré des activations significatives dans les régions orbitofrontales et préfrontales dorsolatérales durant la tâche de reconnaissance des images négatives, et préfrontal dorsolatéral pendant la reconnaissance des images positives. De plus, les tests t à deux échantillons ont montré que les SCZCAN avaient davantage d'activation en préfrontal dorsolatéral durant les tâches de reconnaissance des images positives et négatives par rapport aux SCZ. Les autres régions activées par le groupe de SCZCAN comprenaient les cortex occipital et temporal ainsi que l'hippocampe. Ces résultats sont consistants avec les trouvailles précédentes de notre équipe qui montraient que le fonctionnement du cortex préfrontal médial est augmenté chez les patients consommateurs par rapport aux non consommateurs durant le traitement des émotions. (94, 95). Dans l'étude actuelle, les foyers d'activations en préfrontal observés chez les patients consommateurs étaient situés surtout dans la région dorsolatérale droite connue pour jouer un rôle dans les fonctions exécutives (108).

De façon plus globale, nous pouvons observer que les sujets sains ont des activations dans des régions beaucoup plus étendues que les SCZ, et que les SCZCAN ont un patron d'activation intermédiaire. En effet, les sujets sains ont montré des activations dans des régions du système visuel étendu, des régions liées aux émotions et à la mémoire. Les activations des SCZ ont été situées essentiellement les aires visuelles, alors que la tâche impliquait la mémoire émotionnelle. Quant aux SCZCAN, en plus des aires

visuelles, les régions préfrontales et orbitofrontales ont également été activées, ce qui peut être lié aux stratégies de repêchage de l'information ayant un contenu émotionnel.

Interprétation des résultats

Les résultats obtenus, c'est-à-dire la relative préservation de la mémoire émotionnelle (en particulier négative) chez les SCZCAN par rapport aux SCZ, peuvent être interprétés de deux façons principales: soit le cannabis produit des altérations cérébrales responsables de cette différence, ou soit les SCZCAN ont des caractéristiques intrinsèques qui les prédisposent à la consommation.

La présence de meilleures aptitudes métacognitives chez les SCZCAN ont déjà été mises en évidence par d'autres études et pourraient expliquer nos résultats. En effet, des études ont montré que les SCZCAN avait une meilleure habileté que les non consommateurs à appliquer des stratégies efficaces pour encoder ou se rappeler d'images émotionnelles (111, 112). Aussi, certaines études neuropsychologiques ont montré que l'abus et la dépendance au cannabis étaient associés à de meilleures fonctions exécutives dans la schizophrénie (105).

Cependant, on ne doit pas conclure hâtivement que c'est la consommation de cannabis qui est responsable de la meilleure mémoire émotionnelle des SCZCAN. De fait, nous préconisons plutôt l'hypothèse inverse, c'est-à-dire que les SCZ ayant de meilleures capacités cognitives et sociales vont être capables de soutenir le style de vie nécessaire pour consommer des substances. Par contre, un suivi longitudinal serait nécessaire pour arriver à des conclusions plus solides. Ainsi, des caractéristiques inhérentes aux SCZCAN pourraient être la cause à la fois de leur meilleure mémoire émotionnelle et de leur

consommation de cannabis. Donc, la meilleure mémoire émotionnelle des SCZCAN serait primaire et non secondaire à la consommation de cannabis. Cette hypothèse sera discutée de façon plus approfondie dans les paragraphes qui suivent.

Des effets primaires ou secondaires à la consommation de cannabis ?

Tel que mentionné plus haut, des études longitudinales seraient nécessaires afin de trancher si les meilleures capacités cognitives des SCZCAN sont primaires ou secondaires à la prise de cannabis. Néanmoins, trois séries d'évidence suggèrent qu'il est improbable que le cannabis améliore la mémoire émotionnelle chez les SCZ. Premièrement, le cannabis a des effets légèrement néfastes sur les consommateurs non psychotiques. Deuxièmement, l'administration de THC à des sujets sains altère négativement leur fonctionnement cérébral lorsqu'ils effectuent des tâches cognitives, incluant des tâches mnésiques. Troisièmement, l'administration intraveineuse de THC à des SCZ nuit à leur fonctionnement cognitif.

Une étude rétrospective a comparé le fonctionnement cognitif des consommateurs de cannabis avec une histoire de consommation longue (moyenne = 34,9 années d'usage) ou courte (moyenne = 10,2 années) avec des non consommateurs (113). Les résultats montraient que les consommateurs de cannabis de longue date performaient significativement moins bien que ceux qui en consommaient depuis moins longtemps et que les non consommateurs pour les tests de mémoire et d'attention. Les auteurs ont observé que la durée de consommation de cannabis corrélait négativement avec les performances cognitives. Une autre étude, ayant recruté des hommes costaricains utilisateurs de cannabis de longue date et des non utilisateurs, ont trouvé

que les consommateurs de longue date âgés performaient moins bien que des sujets âgés non consommateurs dans les tâches de mémoire verbale, d'attention sélective et divisée, et dans la mémoire de travail. Il n'y avait pas de différence significative entre les consommateurs et non consommateurs jeunes (114). Ces études suggèrent donc que les effets du cannabis sur la cognition se manifestent de façon croissante au fil de l'usage. Toutefois, selon une étude, l'impact du cannabis sur la cognition pourrait être réversible. C'est la conclusion à laquelle est arrivée une étude comparant la mémoire des consommateurs de cannabis après une durée plus ou moins longue d'abstinence (de 1 à 28 jours) (115). Une étude faite par le même auteur a comparé des consommateurs de cannabis à début précoce et à début tardif avec des sujets contrôles, et a trouvé que les consommateurs de cannabis à début précoce avaient des performances cognitives plus pauvres en comparaison avec les deux autres groupes, spécialement pour le QI verbal (116).

Quelques études se sont penchées sur l'effet cognitif de l'administration de THC à des individus sains consommant peu ou pas de cannabis. Dans une de ces études, 15 mg de THC a été administré oralement à 15 hommes qui consommaient rarement du cannabis et ont été comparés à 15 hommes ayant reçu un placebo (117). Le groupe des hommes ayant reçu du cannabis a significativement moins bien performé pour la mémoire épisodique et pour l'apprentissage de nouvelles informations. Dans une autre étude, on a administré différentes doses de delta-9-THC (de 0 à 5 mg) à 22 sujets sains ayant déjà été exposés au cannabis auparavant (56). Au niveau cognitif, les auteurs ont observé une diminution du rappel immédiat et retardé, une augmentation de la distractibilité, une diminution de la fluence verbale et de la mémoire de travail.

Une étude a inclus 13 SCZ stables et traités avec des antipsychotiques à qui on a administré par voie intraveineuse différentes doses de delta-9-THC (de 0 à 5 mg). Au niveau cognitif, cela a entraîné de façon provisoire une augmentation des déficits d'apprentissage et de rappel. De façon intéressante, les auteurs notent que les SCZ étaient plus sensibles aux effets du delta-9-THC sur la mémoire par rapport aux sujets contrôles (56).

Pris ensemble, les résultats de ces études supportent difficilement l'idée selon laquelle la relative préservation de la mémoire émotionnelle chez les patients SCZCAN serait attribuable aux effets du cannabis.

Le cannabis comme facteur de risque

Plusieurs études ont démontré que le cannabis serait un facteur de risque pour le développement de la schizophrénie, avec un rapport de cote variant grosso modo entre 2 et 6 selon les études. En admettant ce fait, on peut émettre l'hypothèse que certaines personnes n'auraient pas développé la schizophrénie s'ils n'avaient pas consommé de cannabis. Il est raisonnable de penser que ce groupe de personnes pourraient souffrir d'une forme moins sévère de schizophrénie, et donc conserver de meilleures capacités émotionnelles et cognitives, en particulier en début de maladie. C'est l'hypothèse proposée par Schnell, dans un article paru en 2009 et ayant comparé des SCZCAN de cannabis avec des SCZ. Les SCZCAN performaient mieux que les non consommateurs pour la mémoire verbale et de travail, la vitesse visuo-spatiale et les fonctions exécutives (106). En outre, un usage plus fréquent de cannabis était associé à de meilleures

capacités d'attention et de mémoire de travail. Cela pourrait s'expliquer par le fait que les utilisateurs plus fréquents pourraient avoir un seuil encore plus élevé pour devenir psychotique et donc avoir de meilleures capacités cognitives pré-morbides.

Un improbable effet neuroprotecteur

Une autre hypothèse, qui a moins d'éléments en sa faveur, serait que le cannabis aurait un effet neuro-protecteur chez les SCZ dont le cerveau est déjà en proie au processus toxique menant à la schizophrénie (118). Des études ont montré un effet antioxydant, anti-excitotoxique et anti-inflammatoire des cannabinoïdes au niveau cellulaire (106, 119, 120). Cependant, un effet neuroprotecteur est peu probable étant donné que les études d'imagerie anatomique montrent plutôt une perte de matière grise chez les consommateurs de cannabis, en particulier au niveau de l'amygdale et de l'hippocampe (121).

Forces et limites

Les points forts de cette étude sont qu'en comparaison avec les deux autres études mentionnées plus haut, la méthode était plus précise pour étudier l'effet du cannabis sur le traitement émotionnel des SCZ. Pour ce faire, nous avons exclu les patients avec un trouble lié à une autre substance, de même que ceux avec un diagnostic de trouble schizo-affectif et trouble schizophréniforme et aucun patient ne prenait d'antidépresseur. De plus, nous avons étudié les émotions positives et négatives, ainsi que la mémoire émotionnelle. Donc, notre étude a pu mettre mieux en évidence des différences dans le traitement émotionnel entre les SCZCAN et les SCZ.

Cependant, notre étude comportait certains points faibles. Le groupe de SCZCAN ne comprenait que quatorze patients. Mentionnons cependant qu'il s'agit d'une clientèle particulièrement difficile à recruter étant donné leur manque d'adhérence notoire au suivi. Conséquemment, il est possible qu'il y ait eu un biais de sélection, car les patients qui ont accepté de participer à l'étude étaient peut-être plus adhérents au suivi que la moyenne, et donc peut-être aussi moins symptomatiques. Ainsi, les résultats de l'étude ne peuvent être généralisés à tous les patients schizophrènes consommateurs de cannabis. De plus, nous n'avons tenu compte de la consommation de tabac dans aucun des groupes, ni de la consommation occasionnelle de substances dans les groupes non dépendants au cannabis. Notons aussi que le groupe contrôle n'était pas représentatif de la population générale, étant majoritairement constitué d'universitaires. Par ailleurs, notre étude aurait été plus complète avec un quatrième groupe, soit des patients consommateurs de cannabis non psychotiques, afin de mieux mettre en évidence les différences pouvant être relatives au cannabis. Toutefois, puisque les SCZCAN ont eu une meilleure performance que les non consommateurs alors que le cannabis a plutôt un effet négatif sur la mémoire, ce quatrième groupe n'aurait peut-être pas apporté de nouvelles informations. Il aurait été utile d'inclure une tâche testant la mémoire épisodique visuelle sans qu'un aspect émotionnel y soit rattaché. Cela aurait permis de mieux discriminer si les différences de performance entre les deux groupes sont réellement attribuables à une meilleure mémoire émotionnelle chez les SCZCAN ou simplement à une meilleure mémoire épisodique. Finalement, il aurait été préférable de faire les analyses statistiques en dessin événementiel plutôt qu'en dessin par blocs

comme nous l'avons fait, mais la puissance statistique de l'étude n'était pas assez grande pour faire de telles analyses.

Orientations futures

Des études longitudinales seront incontournables afin de statuer si la relative préservation cognitive des SCZCAN est primaire ou secondaire à la prise de substance. Par ailleurs, des études chez les apparentés de premier degré des SCZCAN en comparaison avec ceux des SCZ pourraient aider à distinguer s'il s'agit de deux groupes distincts sur le plan génétique. L'étude du prodrome de schizophrénie, sujet auquel de plus en plus de gens sont sensibilisés, pourra sans doute aider à mieux clarifier le lien entre schizophrénie, cannabis, émotions et cognition, en suivant sur plusieurs années des gens à haut risque de développer la maladie. Plus difficile à réaliser mais utiles seraient des études incluant des SCZ ne prenant pas de médicament, afin d'éliminer ce facteur confondant non négligeable, plusieurs médicaments pouvant avoir un effet délétère sur la cognition et certains pouvant accentuer l'éroussement affectif. Aussi, nous pourrions possiblement retirer plus d'information en mettant au point des protocoles expérimentaux distinguant différents types d'émotion (par exemple : peur, joie, colère, dégoût, tristesse, surprise) plutôt que séparer seulement émotions positives et négatives. En outre, la comparaison entre les effets de d'autres substances que le cannabis, tel que stimulants et alcool pourrait être intéressante. Finalement, nous pourrions concevoir des études s'intéressant aux différences dans l'expression émotionnelle et dans la reconnaissance des émotions exprimées sur des visages chez les SCZCAN et SCZ.

Récapitulation

La consommation de substances, en particulier le cannabis, est une comorbidité très fréquente chez les SCZ, gens qui sont déjà atteints de l'une des conditions psychiatriques les plus invalidantes qui soit. La prise de cannabis chez cette population a de nombreux effets néfastes qui ne semblent pourtant pas en décourager la consommation. Le lien qui unit ces deux problématiques est encore objet de mystère. Une des hypothèses est celle de l'automédication, c'est-à-dire que la consommation vise le soulagement des affects négatifs. Au courant des dernières années, plusieurs articles parus ont fait état de constats contrintuitifs concernant les SCZCAN. En effet, par rapport à leurs homologues abstinents, ils semblent avoir moins de symptômes négatifs et cognitifs, ainsi que de meilleures aptitudes affectives. C'est dans cette optique que s'est inscrit l'étude faisant l'objet du présent mémoire. Le but était donc de vérifier si effectivement, le groupe de SCZCAN allait mieux performer en comparaison au groupe des SCZ dans une tâche favorisant théoriquement les consommateurs, soit une tâche de mémoire émotionnelle. Les résultats ont montré que les SCZCAN ont eu de meilleurs scores de mémoire et ont activé des régions plus nombreuses et plus étendues que les non consommateurs. Plus intéressant encore, leur performance a été meilleure pour la reconnaissance d'images induisant des émotions négatives, ce qui peut être congruent avec l'hypothèse de l'automédication. Toutefois, ce mémoire ne se veut nullement un encouragement à la consommation chez les SCZ, chez qui les effets néfastes d'une telle pratique sont depuis longtemps établis, mais plutôt une ouverture vers une meilleure compréhension des

raisons qui sous-tendent la prise de cannabis, en espérant que cela pourra éventuellement mener à un traitement plus adapté et efficace.

RÉFÉRENCES

1. McGrath J, Saha S, Chant D, et al: Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 2008; 30:67-76
2. Sadock BJ, Sadock, V.A.: Synopsis of psychiatry, tenth. 2007
3. Bardenstein KK,McGlashan TH: Gender differences in affective, schizoaffective, and schizophrenic disorders. A review. *Schizophrenia research* 1990; 3:159-172
4. Leung A,Chue P: Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum* 2000; 401:3-38
5. Keks N, Mazumdar P,Shields R: New developments in schizophrenia. *Aust Fam Physician* 2000; 29:129-131, 135-126
- 6.
7. Fadden G, Bebbington P,Kuipers L: The burden of care: the impact of functional psychiatric illness on the patient's family. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 1987; 150:285-292
8. Knapp M, Mangalore R,Simon J: The global costs of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2004; 30:279-293
9. McGrath JJ,Susser ES: New directions in the epidemiology of schizophrenia. *The Medical journal of Australia* 2009; 190:S7-9
10. Tschoner A, Engl J, Laimer M, et al: Metabolic side effects of antipsychotic medication. *International journal of clinical practice* 2007; 61:1356-1370
11. Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K, et al: 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009; 374:620-627
12. Green MF, Nuechterlein KH, Gold JM, et al: Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biological psychiatry* 2004; 56:301-307
13. Green MF: What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996; 153:321-330
14. Green MF, Kern RS, Braff DL, et al: Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull* 2000; 26:119-136
15. Tsuang M: Schizophrenia: genes and environment. *Biological psychiatry* 2000; 47:210-220
16. Allen NC, Bagade S, McQueen MB, et al: Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database. *Nature genetics* 2008; 40:827-834
17. DeQuardo JR: Pharmacologic treatment of first-episode schizophrenia: early intervention is key to outcome. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 Suppl 19:9-17
18. Weickert TW,Goldberg TE: First- and second-generation antipsychotic medication and cognitive processing in schizophrenia. *Current psychiatry reports* 2005; 7:304-310
19. Leucht S, Corves C, Arbter D, et al: Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 373:31-41
20. Yamada K, Watanabe K, Nemoto N, et al: Prediction of medication noncompliance in outpatients with schizophrenia: 2-year follow-up study. *Psychiatry research* 2006; 141:61-69

21. Breier A, Schreiber JL, Dyer J, et al: National Institute of Mental Health longitudinal study of chronic schizophrenia. Prognosis and predictors of outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:239-246
22. Conley RR, Buchanan RW: Evaluation of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 1997; 23:663-674
23. Howes OD, Kapur S: The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophr Bull* 2009; 35:549-562
24. Nordstrom AL, Farde L, Wiesel FA, et al: Central D2-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: a double-blind PET study of schizophrenic patients. *Biological psychiatry* 1993; 33:227-235
25. Kapur S, Zipursky R, Jones C, et al: Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157:514-520
26. Agid O, Mamo D, Ginovart N, et al: Striatal vs extrastriatal dopamine D2 receptors in antipsychotic response--a double-blind PET study in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32:1209-1215
27. Kuroki T, Nagao N, Nakahara T: Neuropharmacology of second-generation antipsychotic drugs: a validity of the serotonin-dopamine hypothesis. *Progress in brain research* 2008; 172:199-212
28. Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC: The ratios of serotonin₂ and dopamine₂ affinities differentiate atypical and typical antipsychotic drugs. *Psychopharmacology bulletin* 1989; 25:390-392
29. Kapur S, Seeman P: Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001; 158:360-369
30. de Haan L, Lavalaye J, van Bruggen M, et al: Subjective experience and dopamine D2 receptor occupancy in patients treated with antipsychotics: clinical implications. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie* 2004; 49:290-296
31. Casey DE: Pathophysiology of antipsychotic drug-induced movement disorders. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 Suppl 9:25-28
32. Margolese HC, Chouinard G, Kolivakis TT, et al: Tardive dyskinesia in the era of typical and atypical antipsychotics. Part 1: pathophysiology and mechanisms of induction. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie* 2005; 50:541-547
33. Nasrallah HA: Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Molecular psychiatry* 2008; 13:27-35
34. Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, et al: Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophr Bull* 2009; 35:383-402
35. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, et al: Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990; 264:2511-2518
36. Rathbone J, Variend H, Mehta H: Cannabis and schizophrenia. *Cochrane database of systematic reviews* 2008; CD004837
37. Mueser KT, Yarnold PR, Levinson DF, et al: Prevalence of substance abuse in schizophrenia: demographic and clinical correlates. *Schizophr Bull* 1990; 16:31-56
38. Mueser KT, Drake RE, Wallach MA: Dual diagnosis: a review of etiological theories. *Addict Behav* 1998; 23:717-734

39. Arndt S, Tyrrell G, Flaum M, et al: Comorbidity of substance abuse and schizophrenia: the role of pre-morbid adjustment. *Psychol Med* 1992; 22:379-388
40. Penk WE, Flannery RB, Jr., Irvin E, et al: Characteristics of substance-abusing persons with schizophrenia: the paradox of the dually diagnosed. *Journal of addictive diseases* 2000; 19:23-30
41. Swartz MS, Wagner HR, Swanson JW, et al: Substance use and psychosocial functioning in schizophrenia among new enrollees in the NIMH CATIE study. *Psychiatric services* 2006; 57:1110-1116
42. Potvin S, Sepehry AA, Stip E: A meta-analysis of negative symptoms in dual diagnosis schizophrenia. *Psychol Med* 2006; 36:431-440
43. Phillips P, Johnson S: How does drug and alcohol misuse develop among people with psychotic illness? A literature review. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology* 2001; 36:269-276
44. Bland RC, Newman SC, Orn H: Schizophrenia: lifetime co-morbidity in a community sample. *Acta psychiatrica Scandinavica* 1987; 75:383-391
45. Chau DT, Roth RM, Green AI: The neural circuitry of reward and its relevance to psychiatric disorders. *Current psychiatry reports* 2004; 6:391-399
46. Blum K, Braverman ER, Holder JM, et al: Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. *Journal of psychoactive drugs* 2000; 32 Suppl:i-iv, 1-112
47. Chambers RA, Krystal JH, Self DW: A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biological psychiatry* 2001; 50:71-83
48. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ: The addicted human brain: insights from imaging studies. *The Journal of clinical investigation* 2003; 111:1444-1451
49. Green AI, Zimmet SV, Strous RD, et al: Clozapine for comorbid substance use disorder and schizophrenia: do patients with schizophrenia have a reward-deficiency syndrome that can be ameliorated by clozapine? *Harv Rev Psychiatry* 1999; 6:287-296
50. Crespo-Facorro B, Paradiso S, Andreasen NC, et al: Neural mechanisms of anhedonia in schizophrenia: a PET study of response to unpleasant and pleasant odors. *JAMA* 2001; 286:427-435
51. Paradiso S, Andreasen NC, Crespo-Facorro B, et al: Emotions in unmedicated patients with schizophrenia during evaluation with positron emission tomography. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1775-1783
52. Taylor SF, Liberzon I, Decker LR, et al: A functional anatomic study of emotion in schizophrenia. *Schizophrenia research* 2002; 58:159-172
53. Taylor SF, Phan KL, Britton JC, et al: Neural response to emotional salience in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30:984-995
54. Juckel G, Schlagenhauf F, Koslowski M, et al: Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenia. *NeuroImage* 2006; 29:409-416
55. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, et al: Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biological psychiatry* 2005; 57:1117-1127
56. D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, et al: The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29:1558-1572

57. Potvin S, Stip, E, Roy, J.Y: Schizophrénie et cannabinoïdes : Données cliniques, expérimentales et biologiques. *Drogues, santé et société* 2004; 2:
58. Andreasson S, Allebeck P, Rydberg U: Schizophrenia in users and nonusers of cannabis. A longitudinal study in Stockholm County. *Acta psychiatrica Scandinavica* 1989; 79:505-510
59. Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM: Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *Journal of psychopharmacology* 2005; 19:187-194
60. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, et al: Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007; 370:319-328
61. Veen ND, Selten JP, van der Tweel I, et al: Cannabis use and age at onset of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161:501-506
62. Frisher M, Crome I, Martino O, et al: Assessing the impact of cannabis use on trends in diagnosed schizophrenia in the United Kingdom from 1996 to 2005. *Schizophrenia research* 2009; 113:123-128
63. Hides L, Dawe S, Kavanagh DJ, et al: Psychotic symptom and cannabis relapse in recent-onset psychosis. Prospective study. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 2006; 189:137-143
64. Khantzian EJ: The self-medication hypothesis of substance use disorders: a reconsideration and recent applications. *Harv Rev Psychiatry* 1997; 4:231-244
65. Hall W, Degenhardt L: Cannabis use and psychosis: a review of clinical and epidemiological evidence. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry* 2000; 34:26-34
66. Hamera E, Schneider JK, Deviney S: Alcohol, cannabis, nicotine, and caffeine use and symptom distress in schizophrenia. *The Journal of nervous and mental disease* 1995; 183:559-565
67. Desfosses J, Stip E, Bentaleb LA, et al: Plasma Endocannabinoid Alterations in Individuals with Substance Use Disorder are Dependent on the "Mirror Effect" of Schizophrenia. *Frontiers in psychiatry / Frontiers Research Foundation* 3:85
68. Akirav I: The role of cannabinoids in modulating emotional and non-emotional memory processes in the hippocampus. *Front Behav Neurosci* 5:34
69. 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
70. Zavitsanou K, Garrick T, Huang XF: Selective antagonist [³H]SR141716A binding to cannabinoid CB1 receptors is increased in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28:355-360
71. Koethe D, Llenos IC, Dulay JR, et al: Expression of CB1 cannabinoid receptor in the anterior cingulate cortex in schizophrenia, bipolar disorder, and major depression. *Journal of neural transmission* 2007; 114:1055-1063
72. Newell KA, Deng C, Huang XF: Increased cannabinoid receptor density in the posterior cingulate cortex in schizophrenia. *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Experimentation cerebrale* 2006; 172:556-560
73. Ujike H, Takaki M, Nakata K, et al: CNR1, central cannabinoid receptor gene, associated with susceptibility to hebephrenic schizophrenia. *Molecular psychiatry* 2002; 7:515-518

74. Giuffrida A, Leweke FM, Gerth CW, et al: Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29:2108-2114
75. Leweke FM, Giuffrida A, Koethe D, et al: Anandamide levels in cerebrospinal fluid of first-episode schizophrenic patients: impact of cannabis use. *Schizophrenia research* 2007; 94:29-36
76. Drake RE, Mercer-McFadden C, Mueser KT, et al: Review of integrated mental health and substance abuse treatment for patients with dual disorders. *Schizophr Bull* 1998; 24:589-608
77. Bleuler E: [Dementia praecox or the group of schizophrenias]. *Vertex* 21:394-400
78. Bellack AS, Morrison RL, Wixted JT, et al: An analysis of social competence in schizophrenia. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 1990; 156:809-818
79. Kring AM, Moran EK: Emotional response deficits in schizophrenia: insights from affective science. *Schizophr Bull* 2008; 34:819-834
80. Kohler CG, Walker JB, Martin EA, et al: Facial emotion perception in schizophrenia: a meta-analytic review. *Schizophr Bull* 36:1009-1019
81. Lang PJ, OhA, Vaitl D. : The International Affective Picture System [photographic slides]. 1988;
82. Cohen AS, Minor KS: Emotional experience in patients with schizophrenia revisited: meta-analysis of laboratory studies. *Schizophr Bull* 36:143-150
83. Horan WP, Green MF, Kring AM, et al: Does anhedonia in schizophrenia reflect faulty memory for subjectively experienced emotions? *Journal of abnormal psychology* 2006; 115:496-508
84. Meehl PE: Prospectives for research on schizophrenia. II. Clinical issues. *Classical symptoms of schizophrenia. Neurosciences Research Program bulletin* 1972; 10:377-380
85. Herbener ES: Emotional memory in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008; 34:875-887
86. Herbener ES, Rosen C, Khine T, et al: Failure of positive but not negative emotional valence to enhance memory in schizophrenia. *Journal of abnormal psychology* 2007; 116:43-55
87. Sergerie K, Armony JL, Menear M, et al: Influence of emotional expression on memory recognition bias in schizophrenia as revealed by fMRI. *Schizophr Bull* 36:800-810
88. Friston KJ, Ashburner, J.T., Kiebel, S.J., Nichol, T.E, Penny, W.D.: *Statistical Parametric Mapping*, 2007
89. Huettel SA, Song, A.W., McCarthy, G.: *Functional magnetic resonance imaging*, second edition. Sunderland, Massachusetts U.S.A., Sinauer Associates, Inc, 2008
90. Phan KL, Wager T, Taylor SF, et al: Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *NeuroImage* 2002; 16:331-348
91. Anticevic A, Van Snellenberg JX, Cohen RE, et al: Amygdala recruitment in schizophrenia in response to aversive emotional material: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Schizophr Bull* 38:608-621
92. Holt DJ, Lebron-Milad K, Milad MR, et al: Extinction memory is impaired in schizophrenia. *Biological psychiatry* 2009; 65:455-463
93. Li H, Chan RC, McAlonan GM, et al: Facial emotion processing in schizophrenia: a meta-analysis of functional neuroimaging data. *Schizophr Bull* 2010; 36:1029-1039

94. Potvin S, Mancini-Marie A, Fahim C, et al: Processing of social emotion in patients with schizophrenia and substance use disorder: an fMRI study. *Soc Neurosci* 2007; 2:106-116
95. Mancini-Marie A, Potvin S, Fahim C, et al: Neural correlates of the affect regulation model in schizophrenia patients with substance use history: a functional magnetic resonance imaging study. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:342-350
96. Lakis N, Jimenez JA, Mancini-Marie A, et al: Neural correlates of emotional recognition memory in schizophrenia: effects of valence and arousal. *Psychiatry research* 194:245-256
97. Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M, et al: The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale, and description. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:624-629
98. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA: The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13:261-276
99. Gavin DR, Ross HE, Skinner HA: Diagnostic validity of the drug abuse screening test in the assessment of DSM-III drug disorders. *British journal of addiction* 1989; 84:301-307
100. Friston KJ: Commentary and opinion: II. Statistical parametric mapping: ontology and current issues. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 1995; 15:361-370
101. Canada HRD: The National Occupational Classification 2001, 2nd. Ottawa, 2001
102. Woods SW: Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:663-667
103. Salyers MP, Mueser KT: Social functioning, psychopathology, and medication side effects in relation to substance use and abuse in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 48:109-123
104. Potvin S, Briand C, Prouteau A, et al: CANTAB explicit memory is less impaired in addicted schizophrenia patients. *Brain Cogn* 2005; 59:38-42
105. Potvin S, Joyal CC, Pelletier J, et al: Contradictory cognitive capacities among substance-abusing patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia research* 2008; 100:242-251
106. Schnell T, Koethe D, Daumann J, et al: The role of cannabis in cognitive functioning of patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 2009; 205:45-52
107. Maratos EJ, Dolan RJ, Morris JS, et al: Neural activity associated with episodic memory for emotional context. *Neuropsychologia* 2001; 39:910-920
108. Minzenberg MJ, Laird AR, Thelen S, et al: Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66:811-822
109. Dowd EC, Barch DM: Anhedonia and emotional experience in schizophrenia: neural and behavioral indicators. *Biol Psychiatry* 2010; 67:902-911
110. Ragland JD, Laird AR, Ranganath C, et al: Prefrontal activation deficits during episodic memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2009; 166:863-874
111. Bangalore SS, Prasad KM, Montrose DM, et al: Cannabis use and brain structural alterations in first episode schizophrenia--a region of interest, voxel based morphometric study. *Schizophr Res* 2008; 99:1-6
112. Schnell T, Kleiman A, Gouzoulis-Mayfrank E, et al: Increased gray matter density in patients with schizophrenia and cannabis use: A voxel-based morphometric study using DARTEL. *Schizophr Res* 2012;

113. Solowij N, Stephens RS, Roffman RA, et al: Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA* 2002; 287:1123-1131
114. Fletcher JM, Page JB, Francis DJ, et al: Cognitive correlates of long-term cannabis use in Costa Rican men. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:1051-1057
115. Pope HG, Jr., Gruber AJ, Hudson JI, et al: Cognitive measures in long-term cannabis users. *Journal of clinical pharmacology* 2002; 42:41S-47S
116. Pope HG, Jr., Gruber AJ, Hudson JI, et al: Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association? *Drug Alcohol Depend* 2003; 69:303-310
117. Curran HV, Brignell C, Fletcher S, et al: Cognitive and subjective dose-response effects of acute oral Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) in infrequent cannabis users. *Psychopharmacology* 2002; 164:61-70
118. Jockers-Scherubl MC, Wolf T, Radzei N, et al: Cannabis induces different cognitive changes in schizophrenic patients and in healthy controls. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31:1054-1063
119. Hampson RE, Mu J, Deadwyler SA: Cannabinoid and kappa opioid receptors reduce potassium K current via activation of G(s) proteins in cultured hippocampal neurons. *Journal of neurophysiology* 2000; 84:2356-2364
120. Sarne Y, Mechoulam R: Cannabinoids: between neuroprotection and neurotoxicity. *Current drug targets. CNS and neurological disorders* 2005; 4:677-684
121. Yucel M, Solowij N, Respondek C, et al: Regional brain abnormalities associated with long-term heavy cannabis use. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65:694-701