

---

# **Food for thoughts**

# Données épidémiologiques générales entre addiction et SCZ

---

- ❑ **Usage de toxiques supérieurs chez les sujets souffrant de SCZ par rapport à la population générale (Kendler et al, 1996)**
  - Ceci est vrai dès le premier épisode psychotique (Arranz et al, 2015)
  - Taux de consommation de substances chez les patients souffrant d'un PEP : 30 à 70 % (Abdel-Baki et al., 2017)
  - Et même avant le PEP : Di Forti et al (2009) ont montré que cet excès a commencé plusieurs années avant le PEP : plus de consommateurs quotidiens de cannabis et de fumeurs de cannabis dans les 5 ans précédant le PEP par rapport aux témoins sains
  - Weiser et al (2004) montrent un taux plus élevé de tabagisme avant l'apparition de la schizophrénie par rapport à ceux qui n'en seront pas atteints

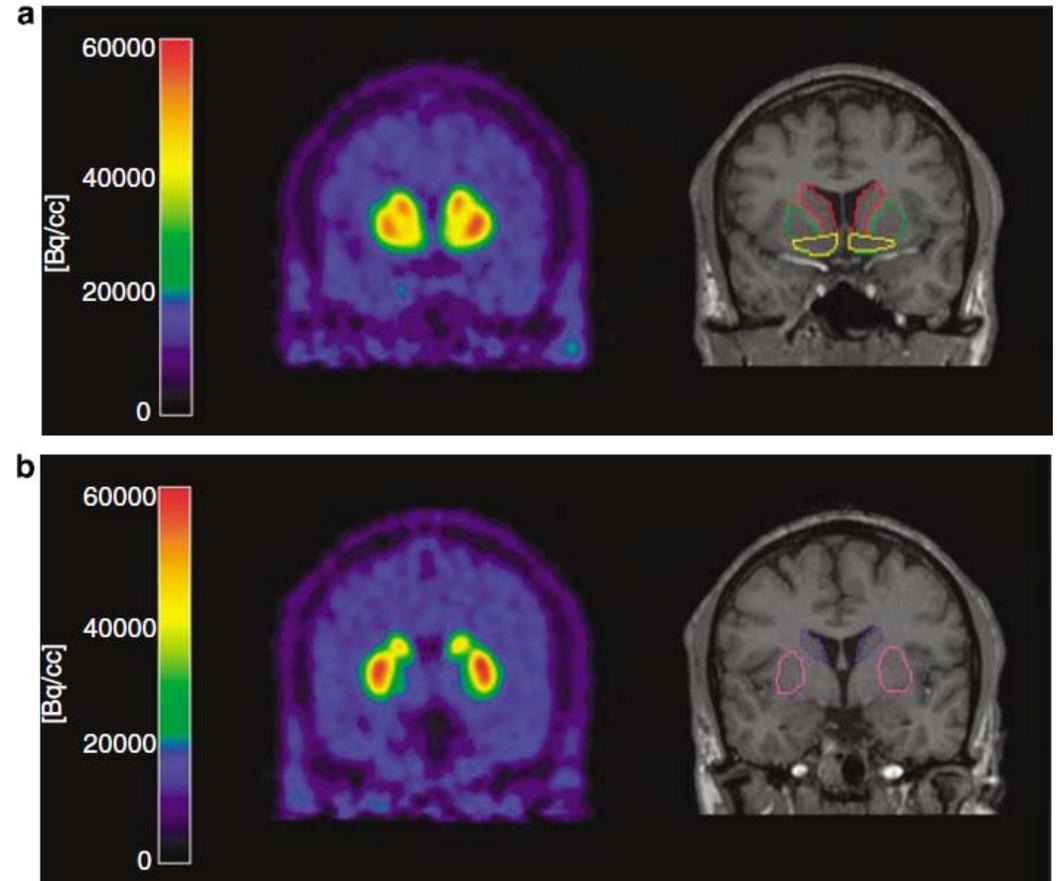
# Données épidémiologiques – Aspects génétiques

## □ Études génétiques

- Les scores de risque polygénique de schizophrénie sont également associés à la consommation de cannabis, de cocaïne, de nicotine et d'alcool sévère (Carey et al., 2016).
- Trois gènes distincts, codant pour le BDNF, la COMT et la protéine kinase B (AKT), sont suspectés
  - ❖ Alcool : deux polymorphismes du BDNF (rs6265 et rs103411), qui interviennent dans la plasticité synaptique et l'activité de la dopamine (Guillin et al., 2001 ; Hartmann et al., 2001) sont associés à la dépendance à l'alcool, mais aussi à la schizophrénie et à la dépendance à l'**alcool** concomitante (Cheah et al., 2014).
  - ❖ Un allèle particulier de la COMT, qui influence le métabolisme des catécholamines, a été impliqué (l'allèle Val/Val de la COMT (Ira et al., 2013). Caspi et ses collègues ont mis en évidence une interaction significative entre l'allèle COMT Val/Val et la consommation de **cannabis** à l'adolescence (mais pas à l'âge adulte) pour prédire la psychose à l'âge adulte (2005)
  - ❖ L'AKT est une protéine kinase sérine/thréonine impliquée dans la synthèse de certaines protéines de la plasticité synaptique et la prolifération cellulaire. Elle est réduite dans les cerveaux post-mortem des patients atteints de schizophrénie (Emamian et al., 2004) Il est intéressant de noter qu'une étude a mis en évidence une interaction entre les polymorphismes AKT et la consommation de **cannabis** (Khokhar et al. Schizophr Res.) dans le risque de développer une psychose (Di Forti et al., 2012)

# Le $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol induit une libération de dopamine dans le striatum chez l'homme

L'inhalation de THC diminue la fixation du [11C]raclopride dans le striatum ventral et dans le putamen (precommissural dorsal) mais pas dans les autres régions striatales



Coronal slices of (left) PET [11C]raclopride and (right) co-registered magnetic resonance imaging (MRI) scans at the level of the striatum, (a) anterior and (b) posterior to the AC-plane. Striatal subregions are indicated on the MRI scans: ventral striatum (yellow), precommissural dorsal putamen (green), precommissural dorsal caudate (red), postcommissural putamen (purple), and postcommissural caudate (blue).

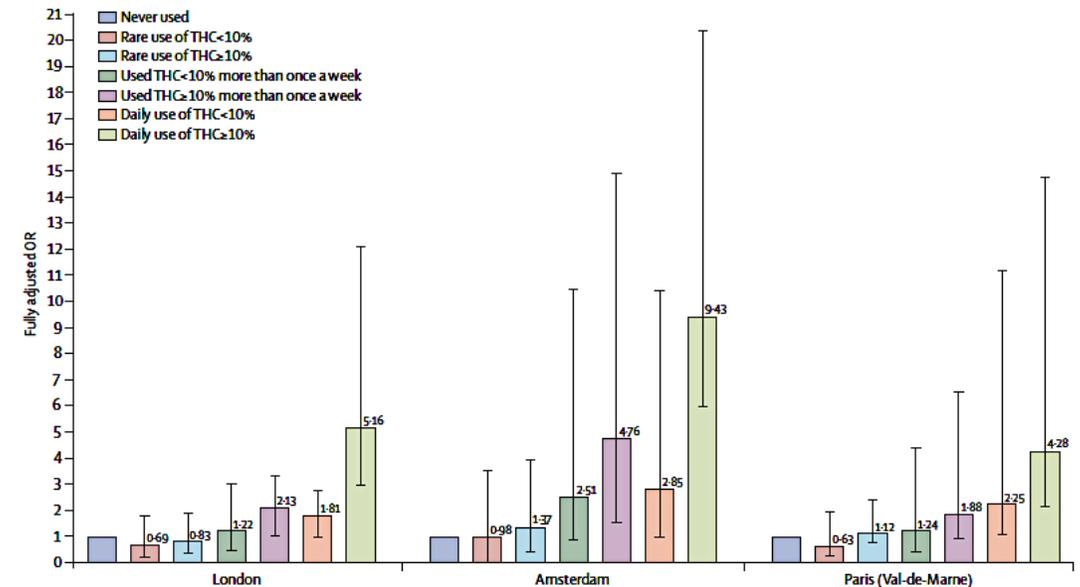
# En population générale - Fréquence d'exposition au cannabis (faible et forte puissance) et troubles psychotiques

Une corrélation a été trouvée entre les taux d'incidence ajustés pour les troubles psychotiques dans les sites et la prévalence de la consommation quotidienne de cannabis chez les témoins ( $r = 0,8$ ;  $p = 0,0109$ ).

Les sites où l'utilisation quotidienne était courante, comme Londres (11,7% des 223 témoins) et Amsterdam (13,0% des 100 témoins) avaient parmi les taux d'incidence ajustés les plus élevés (45,7 cas pour 100 000 personnes-années à Londres et 37,9 à Amsterdam)

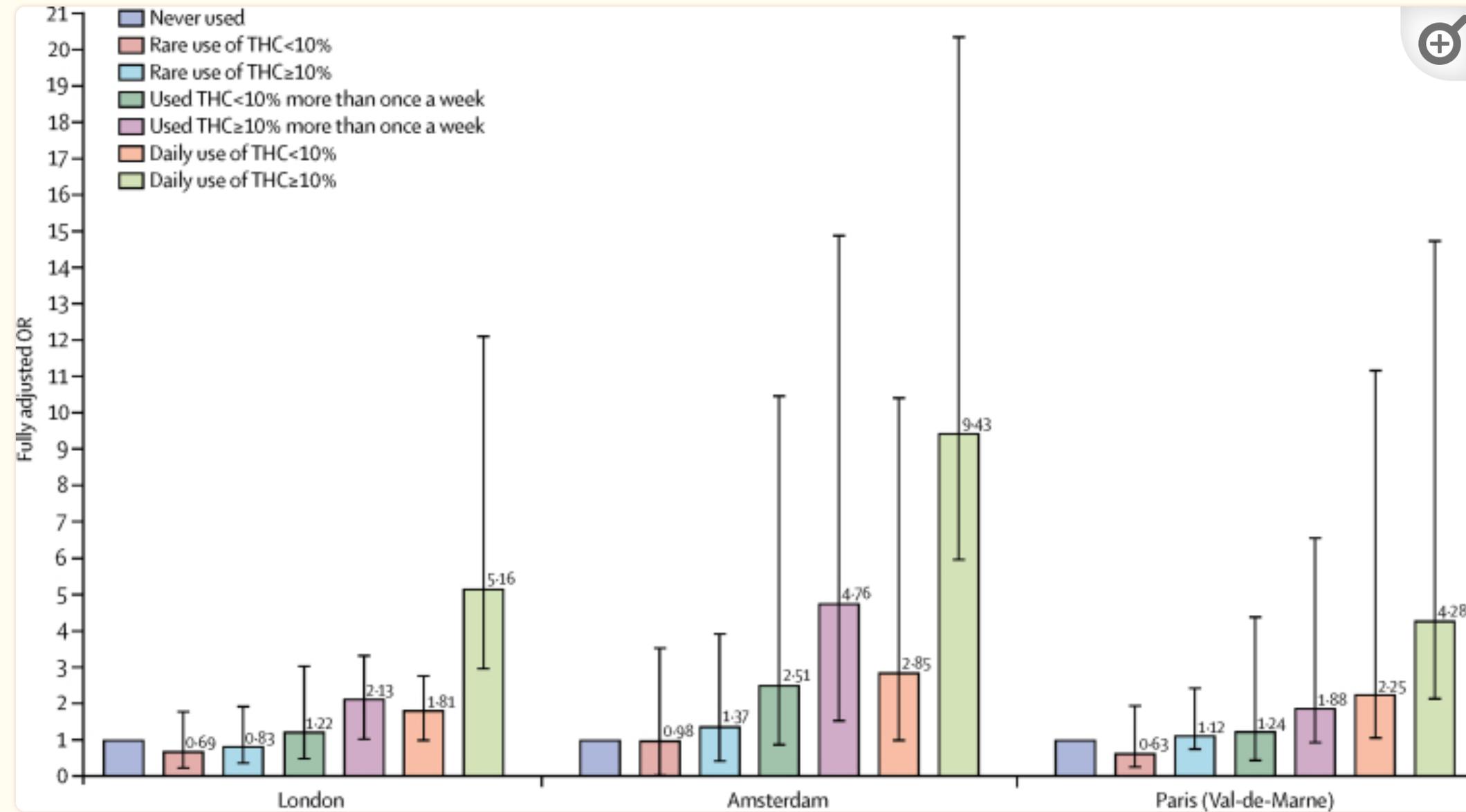
	Fully adjusted OR (95% CI)	Prevalence of exposure in controls	Prevalence of exposure in cases	PAF (95% CI)
<b>High-potency cannabis (THC <math>\geq 10\%</math>)</b>				
Whole sample	1.6 (1.2-2.2)	19.1%	35.1%	12.2% (3.0-16.1)*
London (UK)	2.4 (1.4-4.0)	26.0%	51.5%	30.3% (15.2-40.0)*
Paris (Val-de-Marne; France)	2.1 (0.8-3.6)	21.0%	35.9%	18.9% (14.6-36.0)*
Puy de Dôme (France)	1.5 (0.4-5.8)	3.7%	7.1%	2.3% (0.6-17.2)
<b>Daily cannabis use</b>				
Whole sample	3.2 (2.2-4.1)	6.8%	29.5%	20.4% (17.6-22.0)*
London (UK)	3.6 (1.4-4.4)	11.7%	29.0%	21.0% (11.1-31.2)*
Paris (Val-de-Marne; France)	2.8 (1.7-12.3)	11.6%	32.3%	20.8% (13.5-36.1)*
Puy de Dôme (France)	1.1 (0.4-12.2)	6.0%	11.0%	1.2% (0.8-15.4)

OR=odds ratio. PAF=population attributable fraction. \* $p < 0.05$ .



Fully adjusted ORs of psychotic disorders for the combined measure of frequency plus type of cannabis use in the three sites with the greatest consumption of cannabis: London, Amsterdam, Paris

# Exposition au cannabis et troubles psychotiques



# Âge d'exposition et génétique **Génotype de la COMT et vulnérabilité au cannabis**

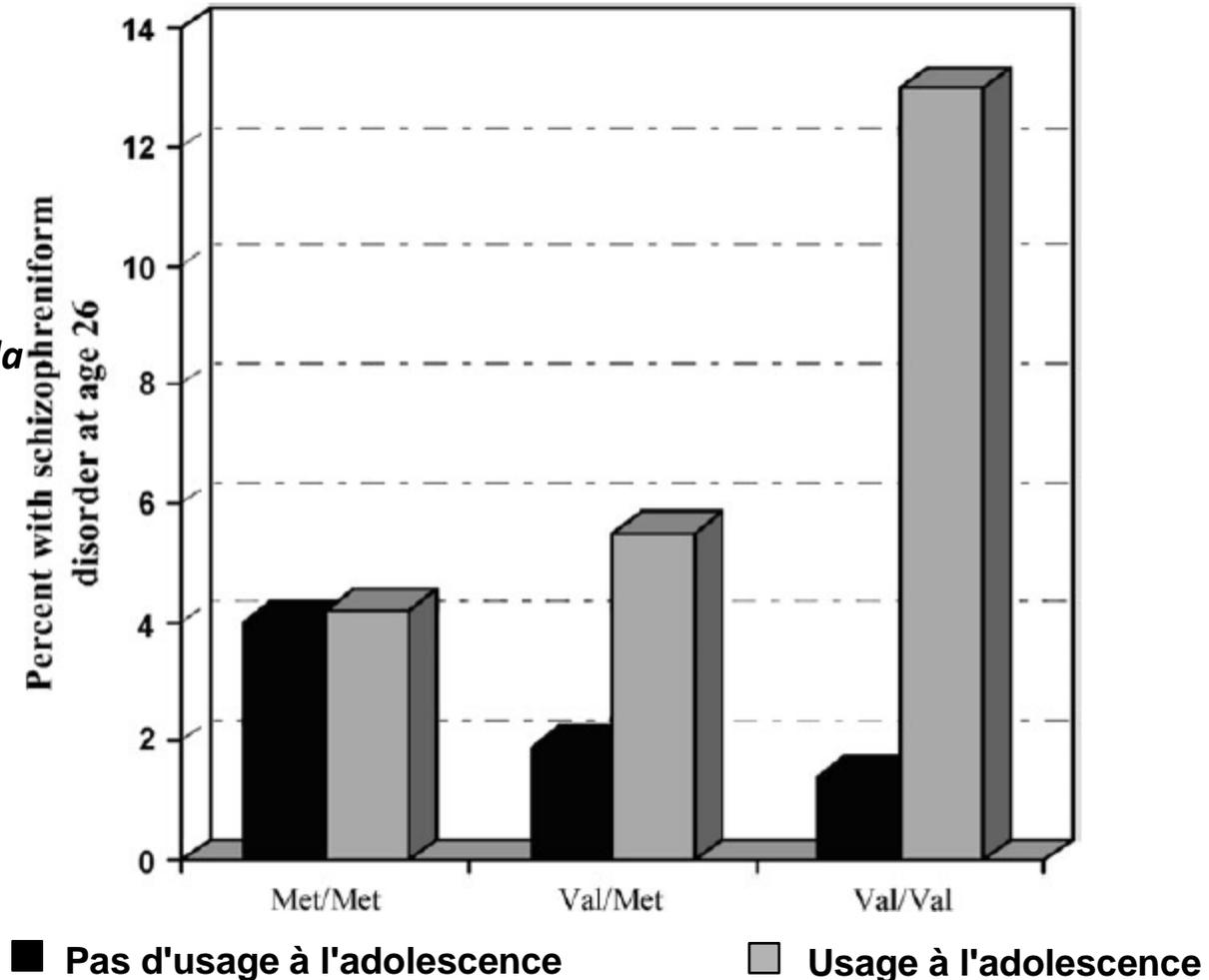
Consommation de cannabis à l'adolescence et risque de développer un T. schizophréniforme à l'âge de 26 ans

*La COMT participe à la dégradation biochimique de la dopamine dans le lobe frontal*

*L'allèle val-val (chromosome 22) de la COMT est associé*

*À la schizophrénie  
Isolement, pauvreté des affects  
(conscrits grecs)*

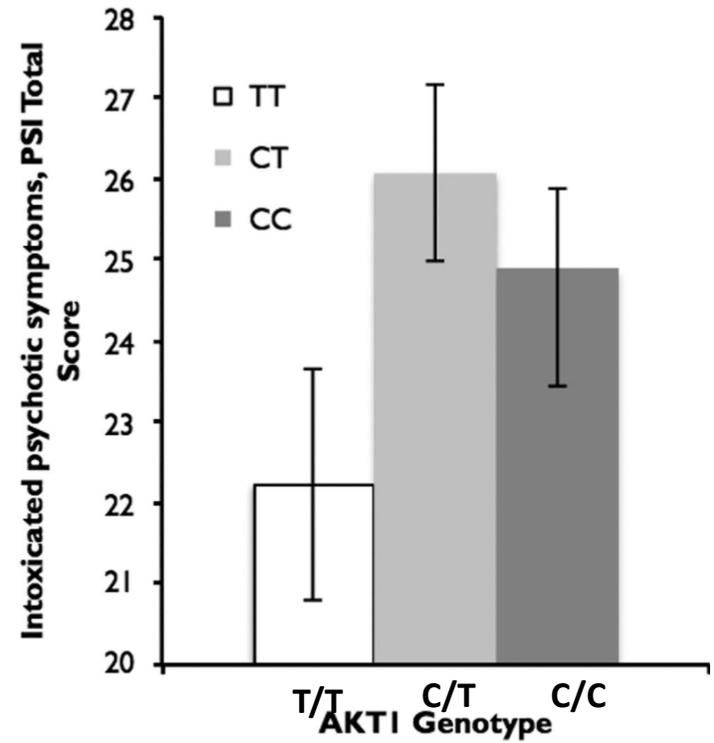
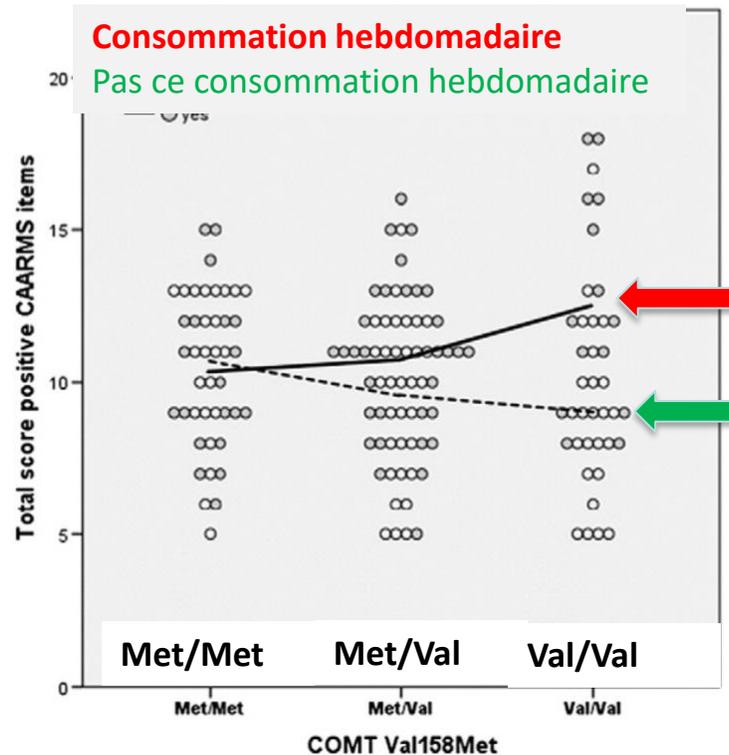
**Augmentation significative uniquement chez les individus porteurs de 1 ou 2 allèles Val158Val de la COMT**



# Susceptibilité génétique au cannabis et psychose : où en est-on?

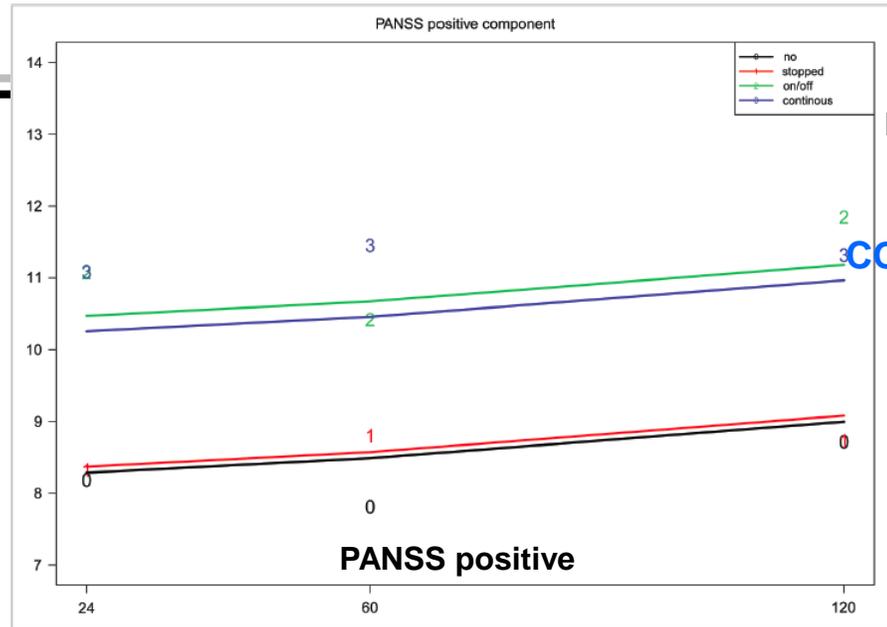
**Sujets ARMS N=201** Corrélation entre scores à la CAARMS, consommation de cannabis et étude du polymorphisme Val<sup>158</sup>Met de la COMT

**Sujets sains fumant leur propre cannabis (THC mesuré) N=422** Symptômes psychotiques/cognition corrélés avec polymorphisme AKT1 (protéine kinase impliquée dans la cascade dopaminergique striatale)

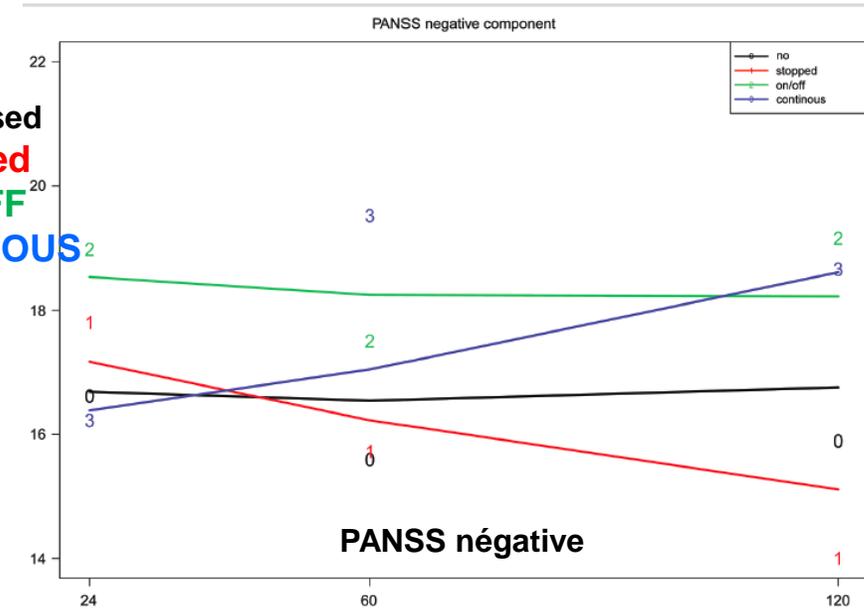


Nieman DH, et al. Schizophr Res. 2016  
 Morgan CJ, et al. Transl Psychiatry. 2016

# Effets de l'usage de substances sur le devenir à 10 ans de 266 PEP



Never used  
Stopped  
ON/OFF  
CONTINUOUS



Pattern of Use	NU		SU		EU		PU	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Remission <sup>a</sup>	54	55.1	14	63.6	10	31.3	12	37.5
Recovery	26	26.5	8	36.4	3	9.4	7	21.9
Any employment <sup>b</sup>	47	48.0	16	72.7	8	25.0	13	40.6
Living <sup>c</sup> independently	75	76.5	17	77.3	13	40.6	20	62.5
Weekly contact with friends	46	47.4	12	54.5	14	43.8	14	43.8
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
% of time admitted <sup>d</sup>	8.3	15.3	11.2	23.7	19.6	22.4	18.6	24.2

---

# **Les différents modèles théoriques**

# Modèles théoriques expliquant la vulnérabilité à la schizophrénie et aux addictions

---

## □ Le modèle diathèse-stress (modèle "two-hits« )

- Vulnérabilité neurobiologique interagissant avec un facteur de stress environnemental (qui pourrait inclure la consommation de substances) qui conduit à la schizophrénie (Fowles, 1992).
- Modèle des facteurs de risque cumulatifs suggère que les personnes atteintes de schizophrénie courent un risque accru de troubles liés à la consommation d'alcool et d'autres drogues en raison des effets cumulatifs d'un mauvais fonctionnement cognitif, social, éducatif et professionnel, en présence de pauvreté, de victimisation et d'environnements sociaux négatifs (Mueser et coll., 1990)

## □ L'hypothèse de l'automédication

- Suggère que la consommation de substances chez les patients atteints de schizophrénie est fondée sur la volonté d'atténuer les symptômes ou de réduire les effets secondaires du traitement antipsychotique (Khantzian, 1997).
- Les données des études ne sont globalement pas en faveur de cette hypothèse (DeQuardo et al., 1994)

# Modèles théoriques expliquant la vulnérabilité à la schizophrénie et aux addictions

---

## ❑ Hypothèse de la dépendance primaire (Chambers et al., 2001) ou "syndrome de déficience de la récompense" (Green et al., 1999)

- La schizophrénie et les troubles liés à l'usage de substances partagent une pathophysiologie commune dans des circuits neuronaux qui se chevauchent, et que l'usage de substances peut être lié à un dysfonctionnement du circuit cérébral de la récompense chez les patients atteints de schizophrénie.

## ❑ Ces hypothèses sont non mutuellement exclusives

- L'hypothèse du "syndrome du manque de récompense" peut se combiner avec une prise afin de pallier le manque de récompense
- La consommation accrue de substances dans les états prodromiques peut témoigner d'un dysfonctionnement lié à la récompense et que les déficits cognitifs et les symptômes négatifs au cours de ce prodrome soient palliés par la consommation de substances (Jones et al., 2016 ; Kristensen et Cadenhead, 2007).

---

# **Systeme de récompense schizophrénie et addiction**

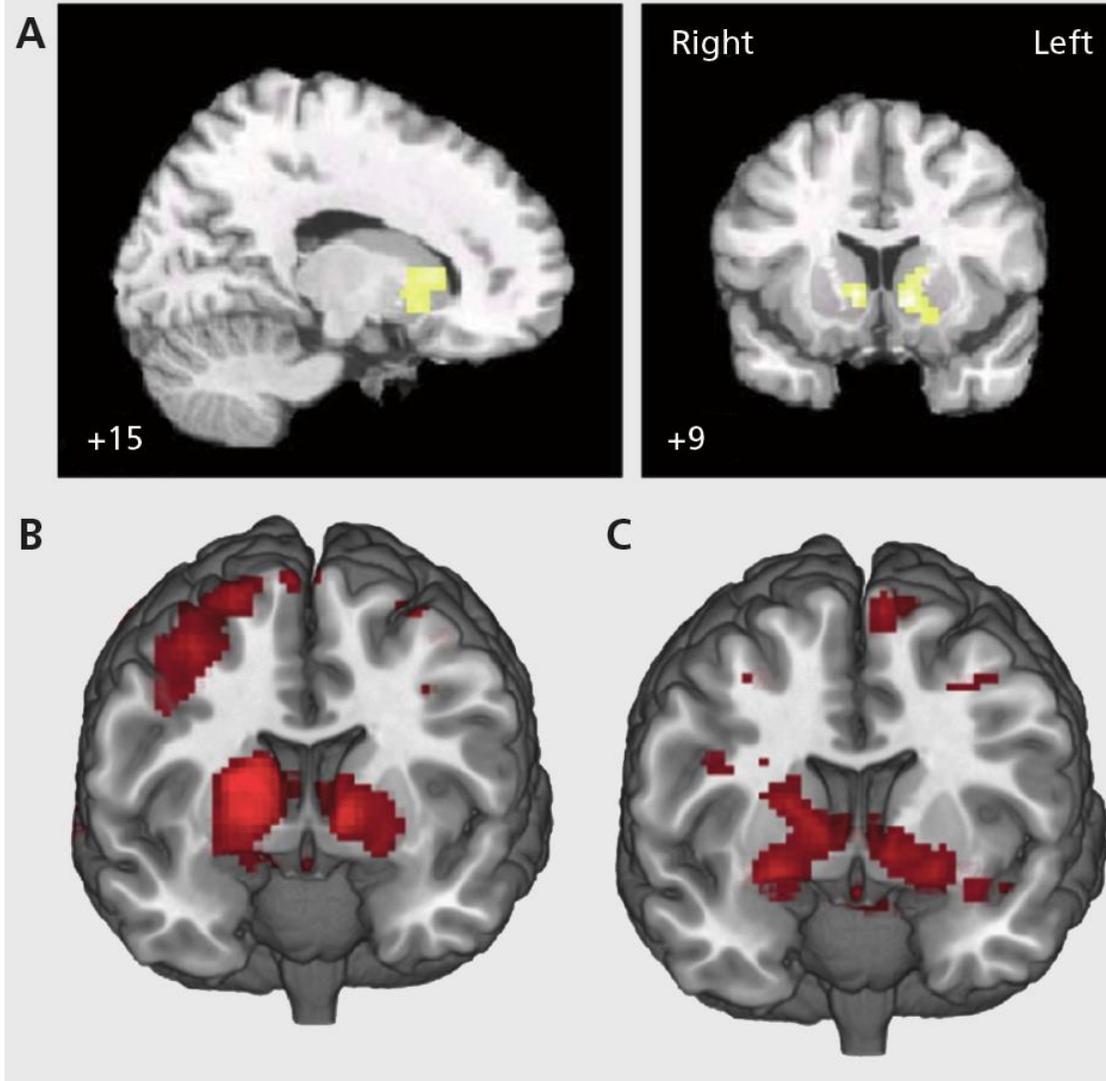
# Circuits neurobiologiques communs

---

## □ Le traitement anormal de la récompense

- Études en IRM chez les patients naïfs de médicaments : réduction de l'activité dans le striatum ventral pendant **l'anticipation de la récompense et avec les résultats de la récompense** (Esslinger et al., 2012 ; Nielsen et al., 2012).
- Ce traitement anormal de la récompense est corrélé aux symptômes positifs : mise en évidence d'une
  - ❖ Activité striatale ventrale réduite pendant l'anticipation de la récompense
  - ❖ Activité corticale préfrontale réduite entre les résultats favorables et défavorables
  - ❖ Suractivation du mésencéphale pour les indices neutres .
- Les symptômes négatifs ont été corrélés à une réduction de l'activité striatale ventrale dans l'anticipation de la récompense (Juckel et al., 2006 ; Simon et al., 2010)

# HYPodopaminergie dans le striatum lors de l'anticipation d'une récompense



(A) Diminution de l'activation du striatum ventral pendant un test d'anticipation de récompense monétaire (Juckel et al. 2016)

(B) Régions codant pour la prédiction de récompense chez les contrôles sains (Neuroimage. 2014;89:171-180)

(C) Différences d'activation chez les SCZ (sans ttt) vis-à-vis des contrôles pour une tâche de prédiction de récompense (Neuroimage. 2014;89:171-180)

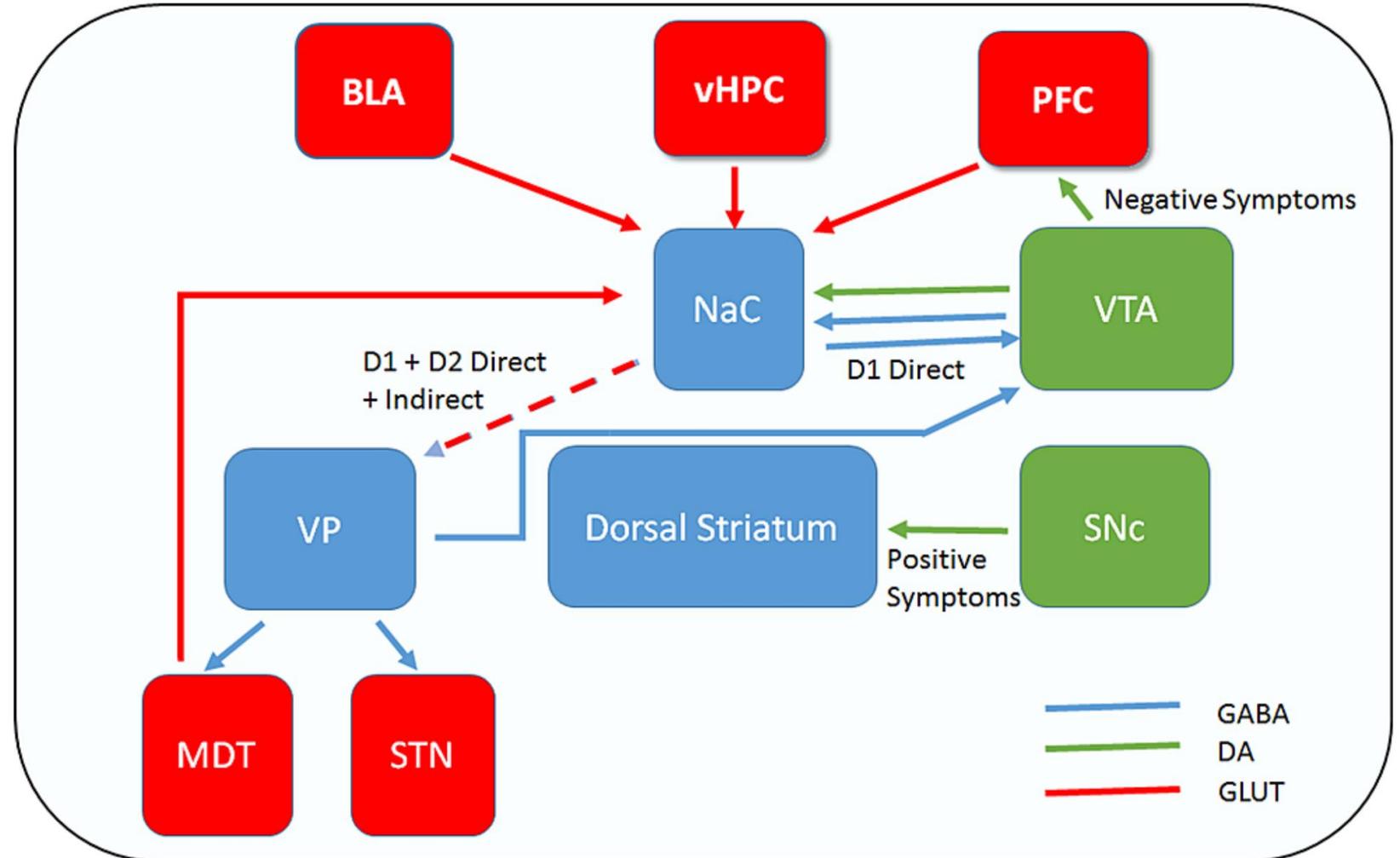
# Des régions cérébrales dysfonctionnelles communes ?

Convergence vers le système GABAergique dans Nac

Sorties directes et indirectes qui contribuent aux comportements liés à la récompense

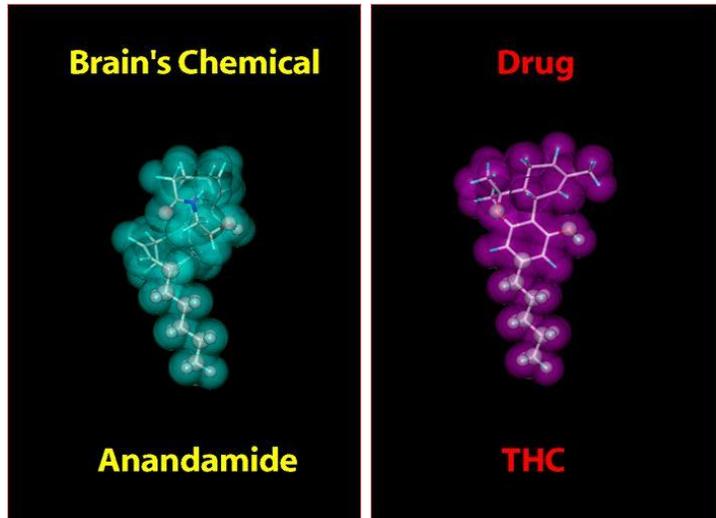
SCZ : aug. De la DA striatale (dorsal) ass. symptômes positifs

BLA = amygdale basolatérale ;  
vHPC = hippocampe ventral, VP = pallidum ventral, MDT = thalamus médio-dorsal, STN = noyau subthalamique, SNc = Substantia Nigra Pars Compacta



# De la drogue à la neuro-addiction

## ❑ L'« imposteur »

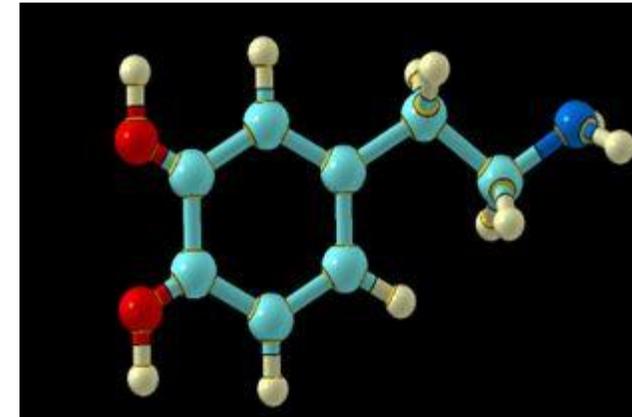


- Le modèle neurobiologique via les neurotransmetteurs doit prendre en compte l'ensemble des actions de ces derniers et ne pas se résumer exclusivement à celle sur le système de récompense
- Mouvement, motivation, mémoire, affects doivent aussi être intégrés dans la compréhension neurobiologique de l'addiction

## ❑ Le médiateur carrefour : la dopamine

*Mouvement*

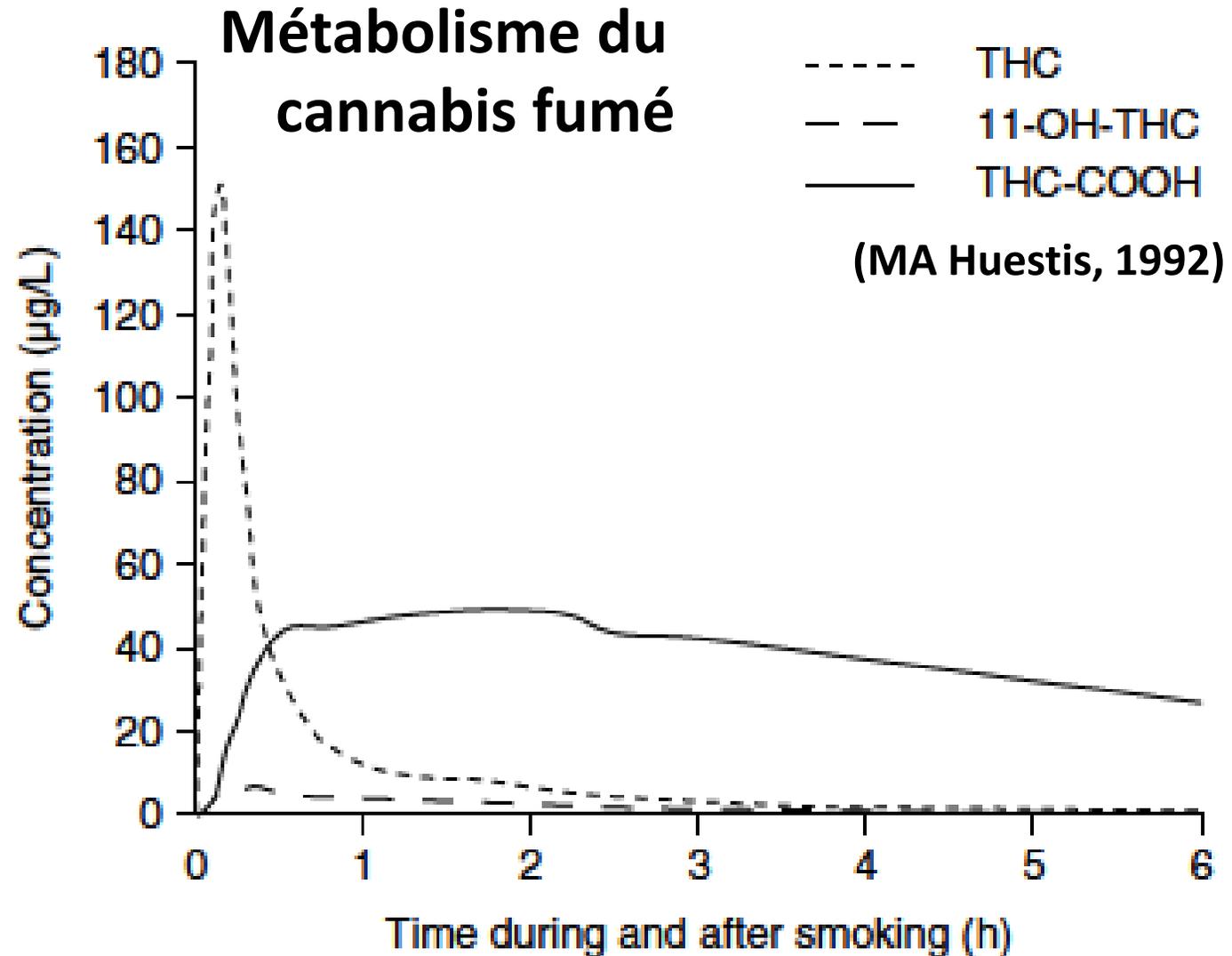
*Motivation*



*Récompense et bien-être*

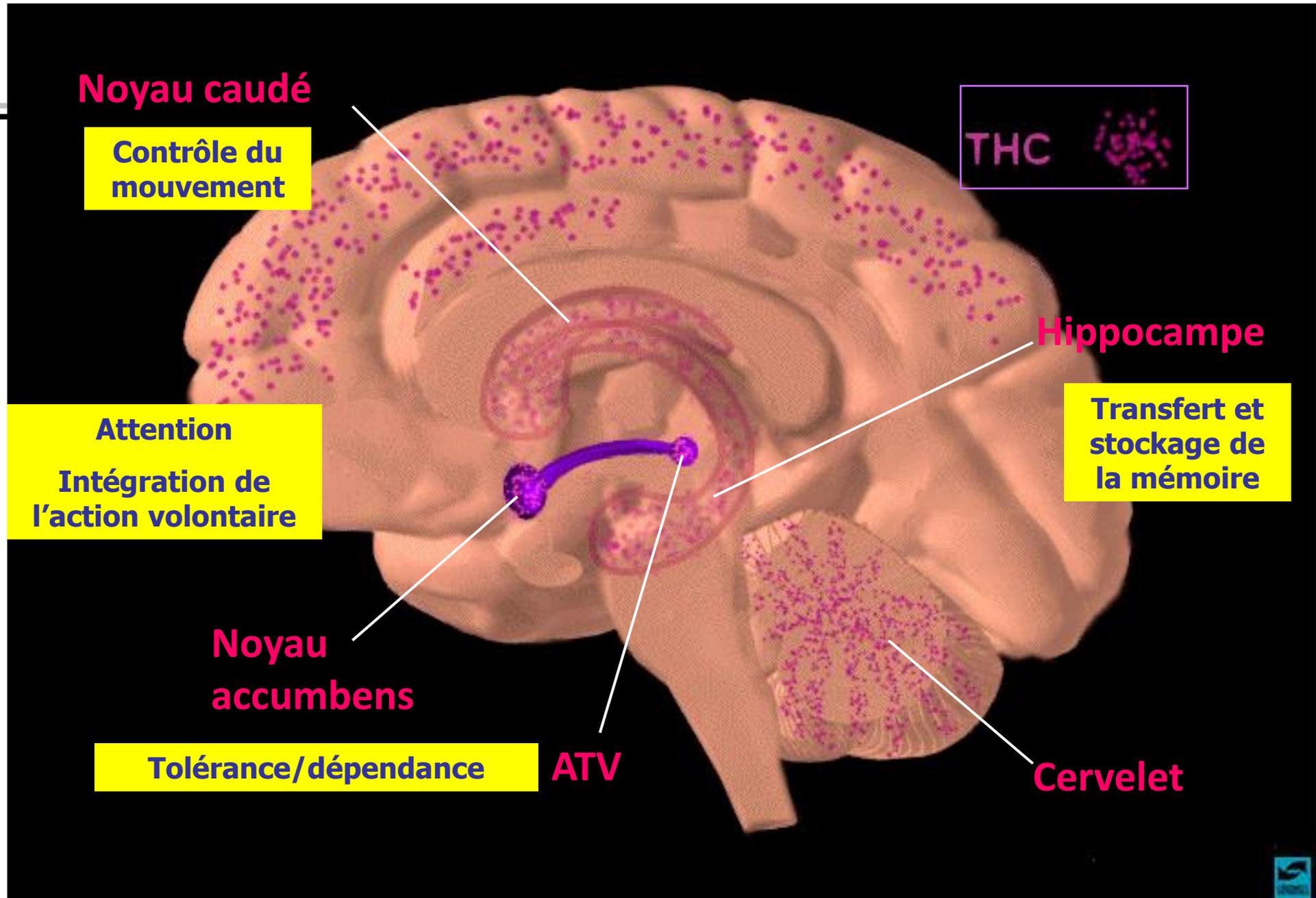
*Addiction*

THC et  
11-OH-THC  
sont des molécules  
psycho-actives  
Le THC-COOH est un  
métabolite inactif



Concentration plasmatique moyenne de  $\Delta^9$ -THC, 11-hydroxy-THC (11-OH-THC) et de 11-nor-9-carboxy-THC (THC-COOH) chez 6 sujets après qu'ils aient fumé une cigarette contenant 34 mg de THC

# THC et activité cérébrale



# En pratique

---

## ❑ L'addiction au cours de la psychose est la règle plus que l'exception

- Ne penser qu'au sevrage est souvent inutile et décevant
  - ❖ Comprendre les besoins et les attentes des patients
  - ❖ Expliquer les avantages et les inconvénients, notamment à distance

## ❑ Traiter l'addiction pour elle-même

- Considérer les dimensions cliniques ciblées par l'addiction : anxiété; dépression, socialbilité
- Danger majeur de l'alcool

## ❑ Être optimiste

- Avec le temps, on parvient le plus souvent au sevrage