



**HAL**  
open science

# Troubles cognitifs chez les usagers réguliers de cannabis

Sophie Bechtel, Valdimir Lazar

► **To cite this version:**

Sophie Bechtel, Valdimir Lazar. Troubles cognitifs chez les usagers réguliers de cannabis. Médecine humaine et pathologie. 2020. hal-03298095

**HAL Id: hal-03298095**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298095>**

Submitted on 23 Jul 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

# THÈSE

Pour obtenir le grade de

## DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

**Sophie BECHTEL et Vladimir LAZAR**

23 septembre 2020 à Nancy

## **Troubles cognitifs chez les usagers réguliers de cannabis**

### Membre du jury :

Président : Monsieur le Professeur Raymund SCHWAN

Juges : Monsieur le Professeur Vincent LAPREVOTE

Madame la Professeure Eliane ALBUISSON

Monsieur le Docteur Florent BERNARDIN

Directeur : Monsieur le Docteur Thomas SCHWITZER



**UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE**



FACULTÉ de MÉDECINE  
NANCY

**Président de l'Université de Lorraine :  
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine :  
Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyenne  
Pr Laure JOLY**

**Assesseurs :**

*Premier cycle* : Dr Nicolas GAMBIER  
*Deuxième cycle* : Dr Antoine KIMMOUN  
*Troisième cycle* : Pr Laure JOLY  
*Formation à la recherche* : Pr Nelly AGRINIER  
*Relations Grande Région* : Pr Thomas FUCHS-BUDER  
*CUESIM* : Pr Stéphane ZUILY  
*SIDES* : Dr Julien BROSEUS  
*Vie Facultaire* : Dr Philippe GUERCI  
*Étudiant* : Mme Audrey MOUGEL

**Chargés de mission**

*Docimologie* : Dr Jacques JONAS  
*Orthophonie* : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER  
*PACES* : Pr Mathias POUSSEL  
*Relations internationales* : Pr Jacques HUBERT

*Présidente du Conseil de la Pédagogie* : Pr Louise TYVAERT  
*Président du Conseil Scientifique* : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND –  
Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY –  
Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET -  
Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER – Henry COUDANE -  
Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE -  
Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER –  
Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ –  
Simone GILGENKRANTZ -Gilles GROSDIDIER - François GUILLEMIN - Philippe HARTEMANN –  
Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES  
- Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE -  
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL –  
Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN -  
Pierre NABET – Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD -  
François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER –  
Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER –  
Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER -  
Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET –  
Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER – Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Marie GILGENKRANTZ –  
Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS –  
Luc PICARD - François PLENAT -  
Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>e</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

#### 3<sup>e</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### 43<sup>e</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER –  
Professeur Antoine VERGER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD –  
Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY –  
Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

### 44<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

#### 3<sup>e</sup> sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

#### 4<sup>e</sup> sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### 45<sup>e</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>e</sup> sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI –  
Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>e</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

#### 4<sup>e</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

### 47<sup>e</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT –  
Professeur Guillaume VOGIN

#### 3<sup>e</sup> sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

#### 4<sup>e</sup> sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

## **48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER  
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)**

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

## **49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Neurologie*)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD –  
Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Neurochirurgie*)**

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)**

Professeur Bernard KABUTH

### **5<sup>e</sup> sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)**

Professeur Jean PAYSANT

## **50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Rhumatologie*)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)**

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

## **51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Cardiologie*)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET –

Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)**

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

## **52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD –

Professeure Adeline GERMAIN

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Néphrologie*)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Urologie*)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

## **53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie*)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Médecine générale*)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET  
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2° sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3° sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2° sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

**3° sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2° sous-section : (Histologie, embryologie, et cytogénétique)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE –

Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2° sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

**45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2° sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>re</sup> sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)**

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE  
Docteur Arnaud FLORENTIN (stagiaire)

**2° sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)**

Docteure Isabelle THAON

**3° sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)**

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

**2° sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)**

Docteure Lina BOLOTINE

**3° sous-section : (*Immunologie*)**

Docteure Alice AARNINK (stagiaire)

**4° sous-section : (*Génétique*)**

Docteure Céline BONNET

**48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1° sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)**

Docteur Philippe GUERCI

**2° sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)**

Docteur Antoine KIMMOUN

**3° sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**2° sous-section : (*Neurochirurgie*)**

Docteur Fabien RECH (stagiaire)

**3° sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)**

Docteur Thomas SCHWITZER (stagiaire)

**50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**4° sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3° sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**4° sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)**

Docteure Nicla SETTEMBRE

**52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)**

Docteur Anthony LOPEZ

**2° sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)**

Docteur Cyril PERRENOT

**53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**3° sous-section : (*Médecine générale*)**

Docteure Kénora CHAU (stagiaire)

**54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**4° sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*)**

Docteure Eva FEIGERLOVA

**5° sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)**

Docteur Mikaël AGOPIANTZ (stagiaire)

**55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>re</sup> sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)**

Docteur Patrice GALLET



=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

### 5<sup>e</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

### 7<sup>e</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

### 19<sup>e</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

### 64<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

### 65<sup>e</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

### 66<sup>e</sup> Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

### 69<sup>e</sup> Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE

=====

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)

*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

*Université d'Helsinki (FINLANDE)*

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

*Université de Montréal (Canada)*

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)

*Université de Dundee (Royaume-Uni)*

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

*Université de Wuhan (CHINE)*

Professeur David ALPERS (2011)

*Université de Washington (U.S.A)*

Professeur Martin EXNER (2012)

*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

# REMERCIEMENTS

**A notre Maître et Président de Jury**

**Monsieur le Professeur Raymund SCHWAN**

**Professeur des Universités – Praticien Hospitalier du Centre Psychothérapique de Nancy**

*Vous nous faites l'honneur de présider le jury de notre thèse. Nous vous remercions de votre confiance et de l'intérêt que vous portez à l'égard de notre travail. Merci pour votre professionnalisme, vos conseils avisés mais également pour votre accueil et vos enseignements qui nous accompagnent dans notre cursus de psychiatrie. Veuillez trouver ici l'expression de notre plus profond respect et de notre vive reconnaissance.*

**A notre Maître et Juge,  
Monsieur le Professeur Vincent Laprevote,  
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier du Centre Psychothérapique de Nancy**

*Vous nous faites l'honneur de participer au jury de notre thèse. Nous vous remercions pour l'intérêt que vous avez manifesté pour notre travail et pour la confiance que vous nous avez accordée. Nous vous remercions également chaleureusement pour l'enseignement apporté. Vous trouverez ici l'expression de notre profond respect et de notre haute considération.*

**A notre Maître et Juge,  
Madame la Professeure Eliane ALBUISSON,  
Professeure des Universités – Praticien Hospitalier en Biostatistique, Informatique médicale et technologies de communication**

*Nous sommes honorés d'avoir eu l'occasion de travailler avec vous et de mieux vous connaître. Vos questions directes nous ont souvent amené à nous dépasser dans notre réflexion, à procéder à de multiples vérifications et à nous motiver à fournir un travail constant et de qualité. Votre attitude a toujours été bienveillante et humaine à notre égard.*

**A notre Maître et Juge,  
Monsieur le Docteur Florent BERNARDIN,  
Psychologue spécialisé en neuropsychologie et PhD**

*Tu nous as énormément apporté durant ce travail de thèse. Nous te remercions de tes conseils et ton soutien. Tes connaissances dans le domaine de la cognition et de la neuropsychologie ont été d'une précieuse aide, et ce fut un honneur de travailler et de participer à cette réflexion à tes côtés. Nous sommes honorés d'avoir appris à mieux te connaître.*

**A notre Maître, Juge et Directeur de thèse,  
Monsieur le Docteur Thomas SCHWITZER,  
Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier du Centre Psychothérapique de Nancy**

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que tu nous as fait en nous confiant ce sujet de thèse et en acceptant de diriger notre travail. Nous sommes infiniment reconnaissants de ta disponibilité, de ton soutien, de tes encouragements et de ton humanité. Tu t'es toujours montré rassurant et valorisant, et ce fut un réel plaisir de travailler avec toi ! Pour ton enthousiasme sans faille, tes conseils, ton écoute et la confiance que tu nous as accordé, nous te sommes à jamais reconnaissants. Nous avons grandement appris à ton contact, et ceci restera une richesse professionnelle indéniable. Tu trouveras ici le témoignage de notre profond respect et l'expression de nos sincères remerciements.*

## **Remerciements de Sophie BECHTEL**

### **A Vladimir**

*Que d'aventures partagées ensemble ! Car ce travail aura été une grande aventure et je suis reconnaissante de l'avoir partagé avec toi. Merci pour tes encouragements, ton enthousiasme et ta motivation. Je suis ravie d'avoir pu mieux te connaître et je ne pense pas me tromper en disant que nous sommes désormais des amis. À bientôt pour d'autres aventures !*

### **A mes parents, mes premiers supporters**

*Je ne vous remercierai jamais assez pour tout le soutien que vous m'avez apporté, et ce, depuis le début. Vous avez toujours été là et grâce à vous, j'ai pu avancer dans mes études sans me soucier du reste. Je vous remercie pour les valeurs que vous m'avez inculqué telles que le travail, le goût de l'effort, l'empathie ou encore l'honnêteté. C'est tout simplement grâce à vous si j'en suis arrivée là. Je vous aime.*

### **A Julien, mon fréro, mon exemple**

*Je tiens, à travers ces lignes, à te remercier pour toutes ces années de soutien. Tu es un frère exemplaire et présent malgré la distance. Tu sais toujours quoi dire, dans n'importe quelle situation. J'en profite pour te remercier, ainsi que Marionna, pour les deux trésors que vous avez amené dans nos vies : Elise et Emile. Je suis impatiente de pouvoir à nouveau discuter des heures avec toi, en refaisant le monde, autour d'un bon verre de soda\* (\*Gin tonic)*

### **A Kevin**

*Pour ton soutien inconditionnel, ta présence, tes petits plats, ton humour, ton rire, ta patience et surtout tout ton amour. Depuis que je partage ma vie avec toi, j'ai compris ce que le mot « âme sœur » voulait dire. Je te remercie pour tout ce que tu m'apportes au quotidien, je suis chanceuse d'être ta compagne. Et j'ajouterais... Je t'aime « Avec Fortitude et sans Tempérance ! »*

### **A Mémé et Pépé**

*Pour les petits plats donnés le dimanche soir avant de reprendre le train, pour l'amour inconditionnel et sans faille que vous m'apportez, ainsi qu'aux autres de vos petits-enfants, je ne vous remercierai jamais assez. C'est un honneur d'être votre petite-fille.*

### **A Papy**

*J'aurais aimé que tu sois là, que tu entendes « Dr BECHTEL » car je sais à quel point tu souhaitais me voir prêter serment. Tu n'as jamais douté de mes capacités, et ce, depuis mon premier bulletin scolaire. Je sais que tu es près de moi en cet instant et ça me réconforte. Je t'envoie d'énormes bisous.*

### **A Elodie, la meilleure des cousines**

*Je tenais à te remercier pour le soutien sans faille et surtout pour ta présence et ta bienveillance. Tu es une des personnes les plus altruistes que je connaisse. Aussi une des plus drôles d'ailleurs ! Tu es une super maman et une femme exceptionnelle. Merci tout simplement d'être la personne que tu es. Je finirais par dire... « Ah Ouh Eh ! »*

### **Au reste de la famille, cousins, tantes, oncles, marraine, parrain**

*Je vous remercie pour votre présence depuis le début. C'est une chance d'avoir grandi dans cette famille. Je vous embrasse et vous dis à bientôt pour une nouvelle fête de famille !*

### **A ma nouvelle famille, à mes beaux-parents, à Laetitia et à Maxime**

*Votre bonne humeur et votre accueil chaleureux m'ont énormément touché. Je suis reconnaissante d'avoir une belle famille telle que la vôtre ! Merci pour tout.*

### **A Cynthia, mon Capt'aine, ma sœur de cœur**

*S'il y a bien une personne qui m'a accompagnée dans toutes mes péripéties, c'est bien toi ! On a grandi ensemble : je t'ai vu devenir une femme, une orthophoniste au top, et bientôt une super maman ! Merci d'avoir toujours été présente, la vie n'aurait pas la même saveur sans toi !*

### **Aux Potatoes Union**

*Je n'allais certainement pas vous oublier ! Merci pour toutes ces soirées, ces heures de rigolade, ces discussions à refaire le monde et surtout ces encouragements ! Vous me motivez à toujours me dépasser ! Vous m'avez permis de tenir toutes ces années, qui n'ont pas toujours été faciles. Vous êtes les meilleures !*

### **A mes co-internes et amis**

*A Sara (Bonjour à Onyx), Mathilde, Aurore, Damien, Pierre, William, Nelson, Erwann, Jonathan, Héloïse, Ambre, Hélène, Jean-Christophe, Alexandra, Nicolas, Morgane, Charlie, Edouard, Magatte, Sarah, Camille, Cédric... car cet internat n'aurait pas été le même sans vous !*

### **A mes chefs et collègues**

*Aux docteurs Cristina TUDOR, Ovidiu POMIAN, Francine BURRUS, Josiane BERTEL, Karim BOUMERFEG, Mirela SERCAU, Christine HEIDT-PETRELLI, Crina PAPUC, Eve COSKER, Michaël BISCH, Thierry JAMAIN, Jean-Noël FIUMANO, Chloé LARZILLIERE, Sarah VIENNET, Laura COLLET, Pascal JOSSE : Je vous remercie pour votre pédagogie, votre bienveillance et votre humanité. Vous m'avez conforté dans le choix de la pratique de la médecine et de cette belle spécialité qu'est la psychiatrie.*

### **Aux équipes**

*Du CHS de Lorquin, du CMP de pédopsychiatrie de Briey, du service de soins libres de psychiatrie à l'hôpital de Lemire, de l'unité F et du CSAPA de Nancy. J'y ai rencontré des gens profondément humains. Vous m'avez accompagné durant mes premiers pas de jeune médecin. Merci pour vos conseils et votre expérience : je les garde précieusement. Vous m'avez montré la valeur du travail d'équipe et que chaque maillon est indispensable.*

## **Remerciements de Vladimir LAZAR**

### **A Sophie**

*Nous avons partagé durant ces deux dernières années de nombreux moments où nous avons réfléchi intensément sur ce vaste sujet de thèse, nous nous sommes soutenus, encouragés et motivés. Tous ces moments ont renforcé nos liens d'amitié et m'ont permis de mieux te connaître. Je suis heureux d'avoir fait ce travail avec toi. Merci*

### **A ma maman**

*Je te remercie pour l'amour inconditionnel que tu m'as toujours donné, et les valeurs que tu m'as transmises. Je te remercie d'avoir toujours été à mes côtés durant ces longues années d'études, et de m'avoir initié à cette belle spécialité, la Psychiatrie. Et je ne saurais te remercier assez pour la mère que tu es.*

### **A mon papa**

*Merci pour tous les moments d'échanges sérieux ou non qui ont permis d'affûter, au mieux, mon esprit. Merci de m'avoir toujours encouragé à poursuivre mes objectifs et à me réaliser. Merci de ton affection, et de m'avoir apporté des leçons de vie qui m'ont beaucoup aidé dans mon cheminement personnel.*

### **A ma grand-mère**

*Nos nombreux débats « philosophiques » à propos de tout et de rien ont sûrement contribué à l'homme que je suis aujourd'hui. Chaque jour est une occasion de s'améliorer, de devenir un meilleur médecin et une meilleure personne. Tu as contribué à certaines de mes améliorations.*

*Merci d'être toujours à mes côtés, même quand tu es à distance.*

### **A l'ensemble de ma famille**

*Une pensée aux grands parents, oncles, tantes, cousins, cousines. Une pensée à ceux qui sont aujourd'hui partis. Vous avez toujours été affectueux et bienveillants. Merci à tous ces moments passés ensemble, à votre soutien durant mes études.*

### **A Larisa**

*Tu illumines mes jours depuis qu'on se connaît. Nous nous créons ensemble de merveilleux souvenirs. Ton amour, ta sincérité et ton soutien ces deux années de thèse font partie de ces bons souvenirs.*

### **A Pierre**

*En Roumanie j'ai rencontré un frère de cœur, toujours de bon conseil. Merci pour ton amitié et ton soutien. Je te souhaite plein de bonheur avec Marie, et à bientôt !*

### **A tous mes amis**

*Une vie sans amis est comme un jardin sans fleurs. Hawk Lay, Kévan, Jean, Tristan, Donatien, Liza, Clary, Marion, Pauline, Jessica, Letizia, Julie, Marie, Mathieu. Merci d'aiguayer ce tableau de la vie que nous peignons et traversons ensemble.*

### **A mes co-internes et amis**

*A Sara, Pierre, Mathieu, Hélène, Nelson, Pauline, Mathilde, Célia, Foulques, Héloïse, Morgane, Jonathan, Naeva et tous les internes que j'ai eu la chance de connaître et avec qui j'ai partagé d'agréables moments.*

### **A mes chefs, et collègues**

*A monsieur le professeur Bernard KABUTH et aux docteurs François LARUELLE, Karima ZAGHZI, Christelle QUENOT, Ludovic ANGELETTI, Myriam TADRI, Géraldine HALING, Nelly LEDIGOU, Fabienne LIGIER, Leila MAAZI, Marion ORMEZZANO, Léa FRANCOMME, Audrey THIRION : Je vous remercie de m'avoir tant appris et pour la joie d'avoir pu vous connaître au cours de ces trois dernières années.*

### **Aux équipes**

*J'ai eu l'honneur d'œuvrer, à vos côtés, à la prise en charge de nombreux patients. Tout ce que vous m'avez appris en termes de connaissances et travail en équipe ont contribué à améliorer mes pratiques professionnelles. Cet apprentissage s'est fait dans une ambiance agréable et ce fut un réel plaisir de vous connaître et travailler à vos côtés. Merci*



## SERMENT

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »

# TABLE DES MATIERES

<b>PARTIE I : INTRODUCTION</b> .....	17
<b>1. Le cannabis (VL)</b> .....	17
1.1. Épidémiologie.....	17
1.2. Origine et modes de consommation .....	17
1.3. Système endocannabinoïde et mode d'action du THC.....	18
1.4. Cannabis et impacts sur l'organisme .....	19
<b>2. Les fonctions cognitives (SB)</b> .....	20
2.1. Définition et historique .....	20
2.2. Les différentes fonctions cognitives .....	21
2.2.1. La mémoire .....	21
2.2.2. L'attention .....	22
2.2.3. Les fonctions exécutives .....	22
2.2.4. Les fonctions instrumentales.....	22
2.3. Les troubles cognitifs.....	23
2.4. Cognition et cannabis .....	24
2.4.1. Les troubles cognitifs dans la consommation chronique de cannabis.....	24
2.4.2. Vulnérabilité cognitive potentielle à l'adolescence .....	26
2.4.3. Relation dose-effets et tolérance : .....	26
2.4.4. Troubles cognitifs et abstinence.....	28
2.5. Cognition, neurotransmission et cannabis .....	29
<b>PARTIE II : ARTICLE DE RECHERCHE (VL &amp; SB)</b> .....	31
<b>PARTIE III : DISCUSSION (VL &amp; SB)</b> .....	56
1. Cognition et troubles psychiatriques.....	56
2. La rétine : voie potentielle d'accès indirecte au SNC .....	58
3. Un focus sur l'utilisation de l'ERG.....	60
4. Conclusion .....	61
<b>PARTIE IV : BIBLIOGRAPHIE</b> .....	62
<b>PARTIE V : ANNEXE</b> .....	71

# **PARTIE I : INTRODUCTION**

## **1. Le cannabis**

### **1.1. Épidémiologie**

Le cannabis est un problème de santé publique majeur. En 2019, en France, 18 millions de personnes ont expérimenté le cannabis. On retrouve 1,5 million d'usagers réguliers, dont 900 000 usagers quotidiens. À 17 ans, 39% ont expérimenté le cannabis (1). Chez les 15-16 ans, la France est première consommatrice de cannabis avec une prévalence de 17% contre 7% en moyenne en Europe (2). En 2017, 45% des adultes en ont déjà consommé (contre 42% en 2014), avec une proportion plus élevée chez les hommes (5 sur 10 qui ont expérimenté contre 4 sur 10 chez les femmes). Ce qui fait de la France, le pays d'Europe dans lequel la consommation est la plus élevée chez les jeunes et les adultes. Il est la première substance illicite à l'origine d'un recours aux urgences en lien avec l'usage de drogues : soit 27% d'entre eux avec 5 500 passages en 2018 (1). Le risque d'être responsable d'un accident mortel de la route est multiplié par 1,7 sous cannabis (1). Enfin en 2016, environ 59 000 personnes se sont présentées dans un centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) en raison de leur usage de cannabis contre 38 000 en 2010 (3).

### **1.2. Origine et modes de consommation**

Le cannabis est une plante originaire d'Asie centrale et d'Asie du sud. Il en existe plusieurs espèces dont la plus répandue est le Cannabis sativa ou chanvre indien. Il est classé comme stupéfiant dans notre pays. Il est consommé sous trois formes : l'herbe qui est composée des feuilles, tiges et sommités fleuries séchées, la résine ou « haschisch » qui résulte d'un pressage des sommités fleuries et l'huile qui est produite par macération de résine et d'alcool. Cette dernière forme est la plus concentrée en principe actif. Généralement, la résine et l'herbe sont fumées à l'aide d'une cigarette roulée mélangée avec du tabac que l'on appelle « joint ». Il est possible d'inhaler la fumée du cannabis chauffé, à l'aide d'une pipe à eau ou « bang ». Parfois, le cannabis peut être ingéré en l'incorporant dans des préparations alimentaires, ou encore bu (4).

Le cannabis est composé de plus de 500 substances différentes. A ce jour, il a été identifié environ 75 types de cannabinoïdes. Le principal composant psychoactif est le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) qui agit sur le système endocannabinoïde. On constate une

augmentation progressive de la concentration moyenne de THC dans le cannabis : la proportion d'herbe dosée à plus de 20% de THC passe de 0,5% en 1999-2000 à 2,4% sur la période 2001-2004, en France (5). Cette augmentation du taux moyen de THC est constatée dans d'autres régions : États-Unis, Europe ou encore Nouvelle-Zélande et elle est accompagnée d'une diminution du taux des autres phytocannabinoïdes comme le cannabidiol (CBD). Cette augmentation est due à une sélection des souches et plants de cannabis et aux croisements génétiques (6). Le CBD est aussi un cannabinoïde exogène qui agit sur le système endocannabinoïde. Il se révèle être une molécule intéressante du fait de ses multiples propriétés thérapeutiques. En effet, il a des propriétés anxiolytiques et serait efficace dans le traitement des crises d'épilepsie ou encore dans celui des neuropathies résistantes aux antalgiques opiacés (7,8). Il n'est pas addictogène et serait même efficace dans le traitement des addictions à d'autres substances (nicotine, alcool, psychostimulants, opioïdes, cannabis) (9).

### **1.3. Système endocannabinoïde et mode d'action du THC**

Le système endocannabinoïde (SEC) est constitué de récepteurs cannabinoïdes et de leurs ligands, les endocannabinoïdes. Il s'exprime dans tout l'organisme et joue un rôle majeur dans la régulation de la neurotransmission du système nerveux central. Il possède principalement deux types de récepteurs : les récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CB1) et de type 2 (CB2). Les récepteurs CB1 sont surtout exprimés dans le système nerveux central notamment au niveau des ganglions de la base, de l'hippocampe (effets sur la mémoire), du striatum, du cervelet (effets sur les performances psychomotrices et la coordination motrice), de l'amygdale (secteur émotionnel), sur les neurones et sur les cellules gliales. Ils sont également présents dans le système digestif ou encore dans le système cardiovasculaire, en plus faible quantité. Les récepteurs CB2 prédominent dans les tissus immunitaires mais sont aussi présents dans la moelle osseuse, le foie, le placenta, la rate, l'os, la peau ou encore le système nerveux central et périphérique. Ils permettent de moduler la libération de plusieurs neurotransmetteurs dont le glutamate, l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) ou la dopamine (11).

Les deux principaux endocannabinoïdes sont le N-arachidonylethanolamine (anandamide, AEA) et le 2-arachidonoylglycerol (2-AG), des dérivés de l'acide arachidonique, de nature lipidique et viennent se fixer sur les récepteurs CB1 et CB2. Ces ligands agissent de manière locale et transitoire et sont rapidement dégradés. Ils diffèrent des

autres neurotransmetteurs sur leur mode de stockage et de libération. En effet, ils ne sont pas stockés dans des vésicules mais produits à la demande puis hydrolysés.

Par exemple dans un neurone glutamatergique : lorsqu'il y a libération de glutamate dans la fente synaptique, il se fixe sur les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) qui a pour conséquence un excès post-synaptique de calcium. L'augmentation de la concentration en calcium induit la synthèse des endocannabinoïdes en post-synaptique. Ils sont libérés du neurone post-synaptique et viennent se fixer sur les récepteurs CB1, sur la membrane pré-synaptique, et les activent. Le récepteur CB1 inhibe alors la libération de neurotransmetteurs. Les endocannabinoïdes sont ensuite transportés dans le neurone pré-synaptique et hydrolysés par la lipase monoacylglycérol. Il s'agit donc d'une signalisation rétrograde inhibitrice (12).

Le THC, exocannabinoïde, se fixe sur les récepteurs CB1 et les bloque. Il perturbe ainsi la régulation de la libération des neurotransmetteurs. Ceci entraîne une libération excessive de calcium en post-synaptique et induit l'apoptose du neurone (11).

#### **1.4. Cannabis et impacts sur l'organisme**

La consommation de cannabis peut causer des pathologies psychiatriques et non psychiatriques.

Sur le plan non psychiatrique, cette consommation chronique a un effet dommageable, à court et à long terme, sur les systèmes respiratoire (cancers, pathologies respiratoires chroniques), immunitaire, endocrinien, cardiovasculaire (hypertension artérielle, bradycardie, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) et reproducteur (13).

Sur le plan psychiatrique, bien qu'une consommation aiguë puisse induire un sentiment de bonheur, une désinhibition sociale, des pensées créatives, elle peut également provoquer des idées délirantes de persécution, un sentiment de dépersonnalisation, des attaques de panique avec une peur de mourir (14,15). Ces effets sont principalement dus au THC. Une consommation chronique de cannabis peut amener à une dépendance associée à ses conséquences (isolement social, perte d'emploi, problème financier etc.) (16). Elle est également responsable de troubles anxieux, de troubles dépressifs, de suicide. Elle augmente le risque de développer des troubles psychotiques (17). Enfin, elle est responsable de troubles cognitifs (18).

## 2. Les fonctions cognitives

### 2.1. Définition et historique

Le terme « cognition » vient du latin *cognitio*, qui signifie l'action de connaître. En 1987, H. Piéron dit que les fonctions cognitives constituent « les processus par lesquels un organisme acquiert des informations sur l'environnement et les élabore pour régler son comportement : perception, formation de concepts, raisonnement, langage, décision, pensée, etc. » (19). Les sciences cognitives qui étudient ces processus voient le jour dans les années cinquante, remplaçant progressivement le béhaviorisme qui est une « approche qui met l'accent sur l'étude du comportement observable et du rôle de l'environnement en tant que déterminant du comportement. » Il s'agit alors, jusqu'ici, de l'étude de notre comportement, nos réponses à des stimuli extérieurs, de notre environnement, en s'abstenant de la pensée (20). Les sciences cognitives vont plutôt se concentrer sur les processus mentaux, les mécanismes de la pensée qui permettent d'interagir avec l'environnement.

Les sciences cognitives reposent sur six disciplines d'après George Miller, psychologue (21) :

- La psychologie
- La philosophie
- La linguistique
- L'anthropologie
- Les neurosciences
- L'informatique (dont l'intelligence artificielle)

Ce paradigme sert donc de trait d'union entre toutes ces disciplines qui conçoivent les mécanismes de la pensée de manières différentes. La psychologie, la linguistique et la philosophie vont privilégier les processus cognitifs dits « supérieurs ». Les neurosciences, l'informatique vont préférer les processus de traitement de l'information dits « inférieurs » comme la perception et la motricité (22). En effet, au début des sciences cognitives, on réservait le mot « cognitif » à des activités mentales de haut niveau (comme le langage, raisonnement, mémoire). La perception était considérée de « bas niveau » car rattachée aux organes périphériques (organes sensoriels et muscles). Désormais, le terme « cognitif »

s'applique à tous les niveaux car ils sont tous nécessaires au traitement de l'information et à l'interaction avec son environnement (23).

## 2.2. Les différentes fonctions cognitives

D'après le Collège des Enseignants de Neurologie, les fonctions cognitives recouvrent la mémoire, les fonctions instrumentales, les fonctions exécutives et l'attention. Parmi les fonctions instrumentales, qui regroupent les connaissances acquises lors du développement, on retrouve le langage (expression et compréhension), les praxies et le schéma corporel, les capacités visuo-spatiales et le calcul. Les fonctions exécutives et l'attention exercent « des fonctions de contrôle » qui permettent l'exécution d'actions, de résolutions de problèmes, de planification, d'inhibition, d'anticipation, de raisonnement, de prise de décision, de flexibilité mentale (24).

### 2.2.1. La mémoire

La mémoire est composée de la mémoire sensorielle, de la mémoire à court terme et à long terme.

La **mémoire sensorielle** disparaît en moins de deux secondes. Elle est la mémoire des sensations ressenties grâce à notre appareil sensoriel.

La **mémoire à court terme** est la mémoire du « présent » et permet de garder une information durant une demie seconde à dix minutes. (Nécessaire par exemple pour retenir un numéro de téléphone). La **mémoire de travail** est une mémoire à court terme qui permet le traitement, la manipulation d'une information. Les régions cérébrales fortement activées lors de la sollicitation de cette mémoire sont principalement les zones du cortex préfrontal, puis occipital et pariétal.

La **mémoire à long terme** stocke au contraire des données de façon durable. Il en existe de plusieurs sortes :

- La **mémoire épisodique** qui traite les événements que l'on a vécu. Elle est la mémoire la plus touchée lors des amnésies rétrogrades et antérogrades.
- La **mémoire sémantique** qui regroupe nos connaissances générales. C'est la mémoire des faits et des concepts théoriques.

- La **mémoire procédurale** (ou implicite, ou non déclarative) qui est une mémoire sensori-motrice et qui est celle des « savoir-faire », des automatismes et des habiletés comme par exemple apprendre une pratique sportive. Elle dépend des ganglions de la base et du cortex moteur.

Contrairement à la mémoire procédurale, les mémoires sémantique et épisodique font partie de la mémoire explicite (ou déclarative) car il est possible de l'exprimer par le langage. Elles dépendent du système limbique dont l'hippocampe. La mémoire sémantique fait également intervenir le cortex frontal et le cortex temporal (25).

### 2.2.2. L'attention

L'attention permet d'être attentif à son environnement. Elle permet également de se concentrer sur une ou plusieurs tâches données. Il existe l'**attention divisée** (ou partagée) qui permet de traiter plusieurs informations à la fois. L'**attention sélective** permet de se focaliser sur une information malgré la présence d'autres stimuli. Enfin, l'**attention soutenue** permet de se concentrer sur une activité durant une longue période de temps. L'attention est fortement intriquée avec la mémoire et les fonctions exécutives car s'il existe un trouble attentionnel, la mémoire et les fonctions exécutives peuvent être altérées (26).

### 2.2.3. Les fonctions exécutives

Les fonctions exécutives permettent de coordonner des actions : comme l'**organisation** ou la **planification** de tâches, l'**inhibition** (capacité d'empêcher l'apparition d'une réponse à un stimulus), ou encore la **flexibilité mentale** (capacité à changer de tâche). Ces fonctions font principalement intervenir le cortex préfrontal du lobe frontal (27).

### 2.2.4. Les fonctions instrumentales

Les fonctions instrumentales sont des fonctions acquises lors du développement. On y trouve la **praxie**, la **gnosie** et le **langage**.

La **gnosie** est la capacité de reconnaissance d'un objet grâce à nos sens et d'en saisir la signification. Elle concerne tous les sens : gnosie visuelle, auditive... Par exemple, lorsqu'il s'agit de la gnosie visuelle, on observe des fonctions visuo-perceptives ou visuo-spaciales permettant la reconnaissance visuelle.



La **praxie** est la capacité d'exécuter des mouvements, en coordination, de façon volontaire, vers un objectif donné. On y trouve notamment la praxie idéomotrice qui permet la réalisation de geste simple, sans utiliser d'objet. La praxie idéatoire permet la réalisation de gestes plus complexes avec l'utilisation d'objets. Et la praxie constructive demande une visualisation de l'espace.

Le **langage** est divisé en deux pôles : le pôle expressif (s'exprimer à l'oral, l'écrit ou par la gestuelle) et le pôle réceptif (compréhension du pôle expressif). Les zones cérébrales du langage sont situées dans l'hémisphère gauche du droitier (droit du gaucher). Le pôle expressif, aire de Broca, est situé dans le pied de la troisième frontale. Le pôle réceptif, aire de Wernicke, est situé dans la partie postérieure de la première circonvolution temporale et la partie adjacente du lobe pariétal (24).

### **2.3. Les troubles cognitifs**

D'après le DSM-5, pour poser le diagnostic de troubles neurocognitifs, il doit exister des preuves d'un déclin cognitif significatif par rapport à un niveau antérieur de fonctionnement dans un ou plusieurs domaines cognitifs (attention complexe, fonctions exécutives, apprentissage et mémorisation, langage, activités perceptivo-motrices ou cognition sociale) reposant sur une préoccupation du sujet, d'un informant fiable, ou du clinicien concernant un déclin significatif du fonctionnement cognitif et une altération importante des performances cognitives, idéalement documentée par un bilan neuropsychologique standardisé ou, à défaut, par une évaluation clinique quantifiée. Les déficits cognitifs doivent également interférer avec l'autonomie dans les actes quotidiens. Les déficits cognitifs ne surviennent pas exclusivement dans le contexte d'un état confusionnel. Enfin, les altérations cognitives ne sont pas mieux expliquées par un autre trouble mental (28).

On évalue ces troubles grâce à une multitude de tests cognitifs. Ils peuvent évaluer une fonction précise ou un ensemble de fonctions. Le point commun est que la réalisation de ces tests nécessite une bonne coopération du patient et une vigilance adéquate et donc une absence de confusion (24).

Les troubles cognitifs sont retrouvés dans plusieurs pathologies : dans les déclin neurocognitifs comme la Maladie d'Alzheimer, la Maladie de Parkinson ou encore la maladie à corps de Lewy (29,30). On en observe également dans les troubles psychiatriques comme la

dépression ou encore la schizophrénie (31,32). Enfin, on en trouve également dans la prise de substances psychoactives comme le cannabis (18).

## 2.4. Cognition et cannabis

### 2.4.1. Les troubles cognitifs dans la consommation chronique de cannabis

On distingue les troubles cognitifs provoqués par une consommation de cannabis aiguë et les troubles cognitifs en lien avec une consommation chronique. Pour distinguer les effets d'une consommation aiguë d'une chronique, une abstinence de plus de huit heures semble nécessaire entre la dernière prise de cannabis et les tests réalisés. En effet, en fonction de la quantité consommée, de la concentration en THC du produit et la vitesse de consommation, les effets du cannabis fumé peuvent durer jusqu'à 4 heures. Ceux du cannabis ingéré sont plus long avec une durée moyenne pouvant aller jusqu'à huit heures (33).

Dans la consommation chronique de cannabis, on observe un déclin faible à modéré de la mémoire, de la vitesse de traitement de l'information, de l'attention et des fonctions exécutives (18).

L'**attention soutenue** est altérée lors d'une consommation chronique de cannabis : le Test Rapid Visual Information Processing (RVP), test faisant partie du Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB), montre un score A', qui est une mesure de la sensibilité visuelle à la séquence cible, diminué en moyenne de 3% chez les consommateurs chroniques de cannabis (34).

L'**attention divisée** est également atteinte comme le montre l'étude de Bosker *et al.* (2013), avec une perte de contrôle, qui est le nombre de fois où un participant n'a pu garder le curseur dans une plage prédéfinie sur un écran, d'environ 23,4 fois chez les consommateurs chroniques de cannabis contre 1,2 fois dans le groupe contrôle. L'erreur de suivi (mesurée par la distance en millimètres (mm) entre la position du curseur et le centre) est plus importante dans cette population avec une distance de 19 mm environ, que dans le groupe contrôle avec une valeur de 14mm (35).

L'**attention visuelle** et les **fonctions exécutives** sont aussi perturbées lors d'une consommation chronique de cannabis. Le Trail Making Test est un test qui évalue ces fonctions en deux parties A et B. Dans la partie A, le sujet doit relier une série de chiffres

allant de 1 à 25. Dans la partie B, il doit relier deux séries, une de chiffres et une de lettres, en alternance. Cette partie reflète la flexibilité mentale. La performance pour ces deux parties est diminuée de manière significative entre les consommateurs chroniques de cannabis et les sujets sains (36,37). La **flexibilité mentale** est donc altérée.

Sur le plan de la **mémoire de travail** et des fonctions exécutives, le test Spatial Working Memory (SWM) qui fait partie de CANTAB, montre que les consommateurs de cannabis chroniques font environ 9,87 plus d'erreurs que les sujets contrôles (34). Ensuite, le test Verbal Reasoning Task, qui évalue également la mémoire de travail, est un test dans lequel les sujets doivent lire un énoncé sur l'ordre des lettres A et B suivi des lettres AB ou BA. Ils doivent dire si l'énoncé est juste ou non. (Par exemple : A n'est pas suivi de B – BA. Réponse : C'est vrai). Ce test montre que le pourcentage de bonnes réponses est significativement plus élevé chez les sujets sains que chez les consommateurs chroniques de cannabis : 81,38% contre 73,89% (38). La mémoire de travail est altérée ce qui montre une atteinte du **raisonnement verbal**.

Il existe également un déficit de l'**apprentissage verbal** et de la **mémoire verbale épisodique** chez les consommateurs chroniques de cannabis. Le Rey Auditory Verbal Learning Test évalue ces fonctions grâce à une liste de quinze mots que le sujet doit lire à plusieurs reprises, avec une autre liste qui interfère la première. Ce test montre une diminution d'environ 6 à 12 mots rappelés en moyenne dans cette population par rapport au groupe contrôle (34,36,39). Le Hopkins Verbal Learning Test se compose de trois groupes de quatre mots que les sujets doivent répéter et apprendre avec rappels immédiats et différés. Ce test montre une diminution du nombre total de rappels immédiats (40). Enfin, le California Verbal Learning Test consiste en l'apprentissage, en cinq essais, d'une liste de seize mots et d'une autre liste interférente. Puis, on procède au rappel différé et à une épreuve de reconnaissance de la première liste. Ce test met en évidence une diminution significative du score chez les consommateurs chroniques de cannabis (41).

Enfin, la **vitesse de traitement de l'information** est altérée chez les consommateurs chroniques de cannabis par rapport au sujet sains (37).

#### 2.4.2. Vulnérabilité cognitive potentielle à l'adolescence

Des études mettent en évidence une association entre une consommation chronique de cannabis durant l'adolescence et un décrochage scolaire précoce, une baisse du niveau scolaire et une baisse du rendement cognitif (42,43). De plus, la méta-analyse de Lorenzetti *et al.* (2019) a comparé les volumes cérébraux entre les adolescents et les adultes qui consomment de manière régulière du cannabis et les non consommateurs. L'hippocampe, impliqué dans l'apprentissage, la mémoire et le cortex orbito-frontal, impliqué dans l'inhibition sont de plus petits volumes chez les adolescents consommateurs que chez les témoins (44). Ensuite, Meier *et al.* (2012) montrent que les consommateurs de cannabis précoces et réguliers voient une baisse de huit points du Quotient Intellectuel (QI) par rapport à leurs pairs témoins. Cette relation a persisté après ajustement statistique pour la consommation d'alcool, de tabac, d'autres drogues, la schizophrénie et le niveau d'éducation (45).

Cependant, des études mettent en avant l'hypothèse d'une **vulnérabilité cognitive**. En effet, il existerait déjà chez ces sujets un rendement cognitif plus bas de base, avant toute consommation (46). Il est suggéré également, dans des études de neuro-imagerie, que les différences neuro-anatomiques dans le cortex fronto-orbital chez les jeunes consommateurs de cannabis puissent être antérieures à cette consommation et pourraient même prédisposer à une consommation précoce de cannabis (9,47–49). Enfin, des études émettent l'hypothèse que des sujets adolescents qui présentent des fonctions exécutives, une inhibition et une mémoire plus altérées avant le début de la consommation sont plus susceptibles de devenir des consommateurs réguliers de cannabis par rapport à leurs semblables sains (46,50).

#### 2.4.3. Relation dose-effets et tolérance :

La méta-analyse de Schoeler *et al.* (2016) décrit une éventuelle relation entre fréquence de consommation de cannabis et atteintes cognitives. En effet, un usager léger, c'est-à-dire qui consomme moins de dix joints par mois, ne présenterait pas de déficit cognitif à distance de la consommation aiguë. Un usager régulier avec une consommation de plusieurs fois par semaine présenterait une altération légère de la mémoire globale ainsi qu'un ralentissement léger de la vitesse de traitement. Enfin, un usager quotidien aurait des déficits modérés de ces fonctions, qui peuvent être de même importance que dans un trouble de l'usage de l'alcool (51). Dans l'étude de Meier *et al.* (2018) qui évaluent les fonctions exécutives dans la

consommation de cannabis, chez des jumeaux homozygotes adolescents, la capacité de mémoire de travail visuospatiale est évaluée par le Spatial Span Reversed, un test appartenant à CANTAB. Plus la fréquence de consommation de cannabis est importante, plus cette fonction cognitive est altérée, en prenant également en compte le QI. Cependant, la différence significative reste faible et tous les autres tests de cette étude ne montrent pas de lien entre fréquence, quantité de consommation et troubles des fonctions exécutives (52). Il est supposé qu'il existe un développement de la **tolérance** lors de la consommation aiguë, lorsque le cannabis est consommé de manière fréquente ou lorsqu'une dépendance est présente (18). Des études ont en effet mis en évidence des effets atténués chez les consommateurs réguliers ou fréquents notamment sur l'attention divisée, sur la mémoire de travail spatiale et la mémoire verbale (53–55).

Ramaekers *et al.* (2009) ont montré que la consommation de cannabis de manière irrégulière diminue la capacité psychomotrice, l'attention divisée et l'impulsivité motrice. En revanche, seule l'impulsivité motrice est diminuée chez les consommateurs réguliers lors d'une consommation aiguë avec une capacité psychomotrice et une attention divisée de meilleure qualité. Ils suggèrent ainsi que les consommateurs réguliers développent une tolérance aux effets du cannabis dans certains domaines (54).

Les résultats rapportés par Desrosiers *et al.* (2015) ont également montré que l'attention divisée est plus altérée chez les consommateurs irréguliers de cannabis que chez les réguliers avec une augmentation du nombre d'erreurs de suivi et de fausses alarmes. En revanche, ces deux groupes de consommateurs ne diffèrent pas en ce qui concerne la mémoire de travail spatiale, la prise de risque et l'impulsivité (56).

On peut noter que certaines études ont conclu à l'absence d'installation d'une tolérance (57,58). Mais leurs échantillons sont petits. De plus, les définitions de consommateurs réguliers et irréguliers sont différentes d'une étude à l'autre ainsi que la durée entre la consommation et la réalisation des tests. Ceci peut expliquer les différences de résultats entre les études (59). Ainsi donc, on suppose l'existence d'une tolérance des effets du cannabis sur la cognition lors d'une consommation régulière mais les études actuelles n'ont pas encore permis de répondre avec exactitude à cette question (18).

#### 2.4.4. Troubles cognitifs et abstinence

La question d'une réversibilité des troubles cognitifs après une période d'abstinence de consommation de cannabis se pose. Plusieurs études vont en ce sens : par exemple Schoeler *et al.* (2016) indiquent que les patients sains et les patients abstinents de plus de dix jours ont de meilleures performances cognitives que les sujets abstinents de moins de dix jours (51). La revue de littérature de Scott *et al.* (2018) suppose que l'abstinence pourrait améliorer principalement la mémoire de travail, la mémoire avec rappels différés, la vitesse de traitement, les fonctions exécutives et l'attention : donc les mêmes fonctions cognitives altérées par la consommation chronique de cannabis. En effet, ils constatent que plus la durée d'abstinence est importante, moins sévères sont ces troubles cognitifs. Lorsque la durée d'abstinence était de plus de 72 heures, les troubles cognitifs étaient faibles et il était même possible d'avoir des différences non significatives entre sujets sains et sujets abstinents (42,60,61). Dans l'étude de Tait *et al.* (2011), les anciens consommateurs sévères de cannabis décrivent seulement une amélioration de la mémoire avec rappels immédiats (50). Schreiner et Dunn (2012) montrent également des effets résiduels sur la mémoire (apprentissage et récupération), l'attention, la vitesse de traitement, les fonctions exécutives et le fonctionnement psychomoteur lors d'une abstinence inférieure à 25 jours. Après ce délai d'abstinence, ils ne décrivent aucun effet résiduel durable de la consommation de cannabis sur le plan cognitif (60). Une autre étude peut être citée, qui vient renforcer l'argument d'une réversibilité des troubles à distance de l'arrêt de la consommation : celle de Meier *et al.* (2012). En effet, il est observé un rétablissement du QI après un arrêt d'au moins un an de consommation de cannabis à l'âge de 38 ans, en sachant qu'ils ont évalué le QI à l'âge de 13 ans puis à l'âge de 38 ans (45).

Les troubles cognitifs ne sont donc pas les mêmes en fonction de l'âge de commencement de la consommation, de la tolérance ou si on est face à une consommation aiguë, chronique ou à une abstinence.

## 2.5. Cognition, neurotransmission et cannabis

La cognition fait appel à des voies multiples de neurotransmission.

Le système glutamatergique est central dans les processus cognitifs. En 1986, il est prouvé que les récepteurs NMDA, sur lesquels se fixent le glutamate, ont une place importante dans l'apprentissage et la mémoire, au niveau de l'hippocampe (62). Lorsque les récepteurs NMDA sont activés de manière transitoire, une induction de la potentialisation à long terme est activée au niveau des synapses dans l'hippocampe et a pour conséquence une altération de ces fonctions cognitives. Une diminution du fonctionnement des récepteurs NMDA peut induire des déficits de la flexibilité mentale, de l'attention, de l'apprentissage ou encore de la mémoire de travail spatiale (63). Cependant, une stimulation trop importante de ces récepteurs peut provoquer une neuro dégénérescence et des troubles de l'apprentissage et de la mémoire (64).

Comme il a été expliqué précédemment, le système endocannabinoïde module la neurotransmission glutamatergique. Le THC agit directement sur ces neurones et modulent la neurotransmission. Cependant, les mécanismes précis de la plasticité neuronale restent incertains et plusieurs pistes de réflexion se développent. Par exemple, Han *et al.* (2012) étudient les astrocytes, sous-type des cellules gliales, *in vitro* et *in vivo*. Les récepteurs CB1 localisés sur ces cellules peuvent être à l'origine de l'altération de la mémoire de travail lors de la consommation de THC. En effet, le THC qui se fixe sur le récepteur CB1 de la cellule gliale, permet la libération de glutamate qui va venir se fixer sur les récepteurs post-synaptiques du neurone glutamatergique et ainsi déclencher une dépression synaptique à long terme ayant pour conséquence une altération de la mémoire de travail (65).

Le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC. Les neurones GABAergiques peuvent représenter jusqu'à 25% du nombre total de neurones corticaux, selon les régions du cerveau. Actuellement, il existe environ 20 sous types dans l'hippocampe et autant de sous types au niveau cortical. La spectroscopie par résonance magnétique lors de l'étude du GABA montre des mesures différentes en fonction de la région cérébrale et de la fonction cognitive étudiée. Des études sur l'animal ont montré qu'avec l'âge, une réduction de de la transmission GABAergique (GABA<sub>A</sub> et GABA<sub>B</sub>) serait associée à une altération de la mémoire spatiale (66,67).

Le système endocannabinoïde interagit également avec ce système, de la même manière que sur la neurotransmission glutamatergique. Des études sont encore nécessaires pour connaître le mécanisme exact de cette voie GABAergique.

Le système dopaminergique, par exemple dans le mésencéphale, est régulé par les neurones GABA, inhibiteur et glutamate, excitateur. La fixation du THC sur les récepteurs CB1 au niveau de ces neurones va donc également avoir des effets sur la neurotransmission dopaminergique. Lors d'une consommation chronique de cannabis, on observe une diminution de production de dopamine au niveau du striatum ventral et dorsal, qui aurait pour conséquence des troubles des fonctions exécutives et de la mémoire de travail (68).

Le système cholinergique a aussi une place importante dans les déficiences cognitives lors de la consommation de cannabis notamment dans l'attention, la mémoire de travail, la motivation et le système de récompense. Les neurones cholinergiques sont soit des interneurons situés principalement dans le noyau accumbens et dans le striatum, soit des neurones de projection se terminant dans l'hippocampe et le cortex préfrontal. De manière in vivo ou in vitro, il semblerait que l'administration de THC induirait, via le récepteur CB1, une réduction de la libération d'acétylcholine dans l'hippocampe, qui serait significativement corrélée avec une déficience de la mémoire de travail (69,70).

Ainsi, le THC agit sur le système endocannabinoïde et influe donc sur la neurotransmission qui peut être à l'origine de troubles cognitifs. Les mécanismes décrits ci-dessus montrent un aperçu succinct de la participation de ces neurotransmetteurs dans la cognition. Cependant, des mécanismes neurobiologiques qui découlent de cette consommation doivent encore être étudiés.



## **PARTIE II : ARTICLE DE RECHERCHE**

Article soumis à l'Encéphale.

### **Assessment of neuropsychological impairments in a population of regular cannabis users**

Sophie **Bechtel**<sup>a,1</sup>, Vladimir **Lazar**<sup>a,1</sup>, Eliane **Albuisson**<sup>c,d,e</sup>, Raymund **Schwan**<sup>a,b,g</sup>, Vincent **Laprevote**<sup>a,g</sup>, Florent **Bernardin**<sup>a,g</sup>, Thomas **Schwitzer**<sup>a,g</sup>

<sup>a</sup> Pôle Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie d'Adultes du Grand Nancy, Centre Psychothérapique de Nancy, Laxou, France

<sup>b</sup> Maison des Addictions, CHRU Nancy, Nancy, France

<sup>c</sup> CHRU-Nancy, DRCI, BIOBASE, Département MPI, Unité de Méthodologie, Data management et Statistique UMDS, F-54000 Nancy, France

<sup>d</sup> Université de Lorraine, Faculté de Médecine, InSciDenS, F-54000 Nancy, France

<sup>e</sup> Université de Lorraine, CNRS, IECL, F-54000 Nancy, France

<sup>f</sup> Service d'Ophtalmologie, CHRU Nancy, Nancy, France

<sup>g</sup> INSERM U1114, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg, Département de Psychiatrie, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Strasbourg, Strasbourg, France

<sup>1</sup> contributed equally to this work

#### **Corresponding author :**

Thomas Schwitzer  
Psychotherapeutic Center of Nancy  
1, rue du Docteur Archambault  
Laxou F-54 521, France  
Tel +33383928440  
Fax +33383925252  
Mail : [thomas.schwitzer@univ-lorraine.fr](mailto:thomas.schwitzer@univ-lorraine.fr)

**Article type:** Article

**Figures:** 1

**Tables:** 2

**Text word count:** 4300

**Abstract words :** 225

**Key words:** Neuropsychology, cognitive impairments, sustained attention, work memory, cannabis users, education level

## **Abstract**

**Background:** Cannabis is the most widely used illicit drug in the world. It is responsible for cognitive dysfunction of memory, speed of information processing, attention, and executive functions. Cognitive performance depends on the level of study, tolerance, and duration of abstinence from cannabis use. This study analyses cognitive function in a large population of regular cannabis consumers taking into account level of education.

**Methods:** A battery of neuropsychological tests using CANTAB was performed on a population of 58 cannabis users categorized into two groups according to their level of education with a threshold of 12 years of study, and 25 non-users.

**Results:** In Attention Switching Task (AST) percent correct trials, significant differences were found between the group of cannabis smokers with less than 12 years of study and the non-smoker group ( $p=0.022$ ), and between the cannabis users with more than 12 years of study and the non-smoker group ( $p=0.008$ ). A significantly lower performance in the Rapid Visual Information Processing (RVP) subtest of the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) (Mean latency, Probability of hit, Total hits, Total misses, Correct rejections) was found in the cannabis users with less than 12 years of study compared with the non-user group.

**Conclusion:** In our population, chronic cannabis users presented divided and sustained attention and working memory disorders. RVP performance may be influenced by education level in cannabis smokers.

## Introduction

Cannabis is the most widely used drug in the world, after alcohol and tobacco, with 192 million experimenters worldwide in 2018 (1). This makes it a major public health problem. The consumption of cannabis, acute or chronic, has multiple consequences for the body due to tetrahydrocannabinol (THC), an exogenous cannabinoid found in this plant which can affect the cardiovascular, lung, immune, endocrine or reproductive systems (2), and may be responsible for various psychiatric disorders (3–5).

Chronic cannabis use induces a variety of cognitive disorders which affect memory, working memory, executive functions, attention and processing speed (6). Memory encoding and verbal learning are frequently impaired, with a significant association between the number of words recalled and cannabis consumption in the Rey Auditory Verbal Learning test (7–9). With regard to working memory, signs of impairment are clearer in case of acute consumption, and there is greater variability in the results in chronic consumption due to the use of a variety of procedures to assess this function or to differences between populations characteristics and cannabis use criteria (6). Several studies have shown that verbal working memory may be impaired in long-term users (10–13). Visuospatial working memory may be disrupted as well: Harvey *et al.* (2007) found that chronic cannabis users produced about 9.87 times more errors than control subjects in the CANTAB Spatial Working Memory test (7), although other studies found no impairment (14,15). Deficits in attention processes seem to be a core cognitive symptom of cannabis use as consumption during early adolescence may lead to deficits later in adulthood (16). Sustained attention is impaired and correlates with frequency of use in numerous tasks including the CANTAB Rapid Visual Information Processing (RVP) test (7,17). Selective attention is weakened, with increased difficulty in filtering out irrelevant information (18) and differences in resource allocation compared with controls in event-related potential studies (19). Processing speed is also affected in chronic consumers compared with healthy subjects (20). With regard to executive functions, divided attention and shifting are impaired in chronic cannabis users (8,20,21). Results for decision-making are mixed, with some studies reporting poor decision-making performance in chronic use (14,15,22), while others show no significant difference in decision-making or risk-taking (23,24).

If dosage and frequency of use are obvious factors in cognitive perturbation, there are other factors involved as well. Firstly, chronic and acute use affect cognitive efficiency differently. Chronic use seems to be less deleterious than the effects of acute cannabis use, where a

“hangover type” effect can cause major impairments (6,25,26). For example, Scott *et al.* (2018) assume that abstinence could primarily improve working memory, memory, processing speed, executive functions, and attention. When the duration of abstinence is more than 72 hours, cognitive impairment is mild, and no difference is found compared with healthy and abstinent subjects (27–29). These results can also be explained by the phenomenon of tolerance. Studies have shown attenuation of effects and development of tolerance among regular consumers, particularly as concerns divided attention and verbal memory (30–32).

Secondly, age of onset is a crucial factor in cognitive performance. In a major follow-up study of more than 1,000 individuals who were tested at age 13, before initiation of cannabis use, and at age 38, Meier *et al.* (33) showed that persistent cannabis use was associated with cognitive decline and adolescent-onset use had long-term repercussions on cognitive function in adulthood even after cessation of use. In addition, a lower level of education in the male population is associated with higher cannabis use (34) and there is a link between school dropout, low school performance and chronic cannabis use during adolescence (27,35). Moreover, level of education modulates cognitive performance: a higher level of education leads to better performances in cognitive tests (36,37). It is therefore of interest to explore whether chronic cannabis consumption is more deleterious in users with a lower level of education.

Hence, the aim of our work is to report on the outcomes of a standardized neuropsychological battery for our cohort of regular cannabis users, compared with matched controls, taking into account level of education.

## **Material and methods**

### **Population and ethics statement**

Regular cannabis users (n=58) and matched healthy drug-naïve controls (n=25) were recruited from among the general population via a special press campaign and data were collected from February 11, 2014, to June 30, 2016. Cannabis users were divided in two subgroups based on years of education, with a threshold of 12 years equating to high school level: Can<12 (n=14) and Can≥12(n=44). All 25 of the non-user (N) participants had at least 12 years of schooling. Volunteers provided their detailed psychoactive drug and medical history. They underwent a full psychiatric evaluation and signed consent forms detailing all aspects of the research. All participants received payment in the form of €100 in gift vouchers. The study protocol met the requirements of the Helsinki Declaration and was approved by the Ethics Committee of Nancy University Hospital (38). This study is part of a bigger project, Causa Map, which is researching the impact of regular cannabis use on the visual system. All participants also underwent neuropsychological assessments, encephalogram (EEG) recordings during several visual tasks and electroretinograms (ERG).

### **Inclusion criteria, clinical and biological assessments**

The inclusion criteria for the cannabis group were regular cannabis consumption, defined as use of cannabis on at least seven occasions per week over the past month, a positive urinary toxicology screen for tetrahydrocannabinol (THC) metabolites, no other illicit substance use in the past month and no DSM-IV diagnosis of Axis I disorders. Cannabis is regularly combined with tobacco so cannabis users may meet the criteria for tobacco dependence according to the Fagerström Test. Cannabis users were required not to use cannabis for at least 12 hours prior to testing to avoid acute cognitive dysfunction because of cannabis use.

The inclusion criteria for healthy subjects were no history of illicit substance use, a negative urine toxicology screen for THC metabolites and the other illicit drugs tested, and no history of DSM-IV diagnosis of Axis I psychiatric disorders.

All participants were aged 18 to 35 years, had no history of neurological disease, no family history of schizophrenia or bipolar disorders, and were medication-free except for oral contraceptives in the case of women. They had no history of ophthalmological disease except for corrected refractive errors. The ophthalmic evaluation, which included visual

acuity and a fundoscopic examination, was normal. Visual acuity measured with the Monoyer Chart was at least 10/10 in each eye for all subjects. None of the participants reported visual symptoms, and none was found to have media opacities. If participants reported alcohol dependence based on their score in the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT), they were excluded from the study. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) was administered to assess current and past history of psychiatric diseases and substance use. The Cannabis Abuse Screening Test (CAST), the Fagerström Test and AUDIT were performed to assess use, abuse, or dependence with respect to cannabis, tobacco, and alcohol, respectively. Cannabis use was clinically assessed by means of an interview and a questionnaire as follows: age when regular cannabis use began, total years of cannabis use average number of joints smoked daily and weekly over the past month and average number of grams smoked weekly. In order to obtain objective confirmation of cannabis consumption, urine drug screens (Nal von Minden, Moers, Germany) were performed for cannabis, buprenorphine, benzodiazepines, cocaine, opiates, amphetamines, and methadone immediately prior to electroretinogram testing.

### **Neuropsychological assessment**

We used the CANTAB software to assess cognitive function. The CANTAB is a standardized battery which allows for reliable reproduction by different evaluators and is therefore ideally suited to research. Of the cognitive functions that can be explored in the battery, we chose to assess working memory, learning and executive function, visual episodic memory, attention, processing speed and reaction time, decision making and response control. (39)

#### **Rapid Visual Information Processing (RVP)**

The RVP test is a measure of sustained attention with a working memory component. It is sensitive to dysfunction in the parietal and frontal lobe areas of the central nervous system. It is also a sensitive measure of general performance.

##### *Test format*

A white box is displayed in the center of the computer screen. Inside the box, digits from 2 to 9 appear in a pseudo-random order at a rate of 100 digits per minute. Subjects must detect

target sequences of digits (2-4-6, 3-5-7 or 4-6-8) and press the response pad. Target sequences occur at a rate of 16 every 2 minutes. The test has a training phase which lasts for two minutes and is not scored, followed by the test phase, divided into four blocks.

### *Outcome measures*

We selected several outcome measures: RVP A', RVP B'', mean latency, probability of false alarm, probability of hit, total correct rejections, total false alarms, total hits (blocks 1 to 7 and 5 to 7) and total misses. RVP A' is the signal detection measure of sensitivity to the target, regardless of response tendency, calculated from blocks 5, 6 and 7 only. RVP B'' is the signal detection measure of the strength of trace required to elicit a response –the tendency to respond regardless of whether the target sequence was present, calculated from blocks 5, 6 and 7 only. Mean latency is the mean time taken to respond and is reported in milliseconds. It only includes correct responses made within the response window of 1800 milliseconds. This score is calculated from blocks 5, 6 and 7 only. Probability of false alarm means the subject responding inappropriately. It is equal to  $total\ false\ alarms / (total\ false\ alarms + total\ correct\ rejections)$ . This score is calculated from blocks 5, 6 and 7. Probability of hit (block 1 to 7 and 5 to 7) means the subject responding correctly. It is calculated from  $hits / (hits + misses)$ . Total correct rejections is the number of stimuli that were correctly rejected, i.e., the number of stimuli that were not part of a target sequence and to which the subject did not respond. This score is calculated from blocks 5, 6 and 7. Total false alarms is the number of times the subject responds outside the response window for a target sequence and is calculated from blocks 5, 6 and 7. Total hits (block 1 to 7 and 5 to 7) represents the number of occasions upon which there is a correct response to the target sequence. Total misses (blocks 1 to 7 and 5 to 7) reports the number of occasions upon which the subject fails to respond to a target sequence within the response window.

### **Attention Switching Task (AST)**

AST evaluates divided attention and involves the prefrontal cortex (PFC).

### *Test format*

In each trial, an arrow appears on the right- or left-hand side of the screen. A cue is then presented indicating whether the participant should give a response relating to the direction of

the arrow or to the side of the screen on which the arrow appeared. For some trials, side and arrow direction are incongruent (for example, a left-facing arrow appearing on the right-hand side of the screen, as shown above). This test has a training phase with four stages followed by an assessed phase.

#### *Outcome measures*

We selected several outcome measures: percent correct trials, congruency cost and switch cost. Percent correct trials is the percentage of trials for which the trial outcome was a correct response. Congruency cost is the difference between the response latency (from appearance of the stimulus to button press) of congruent versus incongruent assessed trials. It is calculated by subtracting the response latency for congruent trials, in milliseconds (ms), from the reaction latency for incongruent trials (in ms). Switch cost is the difference between the response latency of non-switched versus switched assessed trials. It is calculated by subtracting the response latency for non-switched trials (in ms) from the reaction latency for switched trials (in ms).

### **Spatial Working Memory (SWM)**

This test assesses spatial working memory and requires the retention and manipulation of visuospatial information. It involves frontal lobe function.

#### *Test format*

This test begins with a number of colored boxes being shown on the screen. The aim of this test is that using a process of elimination, the subject should find one blue 'token' in each of a number of boxes and use them to fill up an empty column on the right-hand side of the screen. The number of boxes is gradually increased from three to eight boxes. The color and position of the boxes used are changed from trial to trial to discourage the use of stereotyped search strategies. If the subject goes back to a box already found to contain a blue token, it is classified as an error.

#### *Outcome measures*

We selected several outcome measures: strategy and total errors. Use of the strategy is estimated by counting the number of times the subject begins a new search with a different



box. A high score represents poor use of this strategy and a low score equates to effective use. Total errors is the number of times a box is selected that is certain not to contain a blue token and therefore should not have been visited by the subject.

### **Delayed Matching to Sample (DMS)**

This test assesses simultaneous visual matching ability and short-term visual recognition memory. It is associated with the medial temporal lobe area and the frontal lobes.

#### *Test format*

The subject is shown a complex visual pattern (the sample) and then, after a brief delay, four similar patterns. Each pattern is made up of four sub-elements, each of a different color. One of the choice patterns is identical to the sample, one is a novel distractor pattern, one has the shape of the sample and the colors of the distractor, and the fourth has the colors of the sample and the shape of the distractor. To discourage strategies based on encoding single quadrants, all four choice patterns have one quadrant in common with the sample. In some trials the sample and the choice patterns were shown simultaneously, whereas in others, there was a delay of 0, 4 or 12 seconds. If the first choice is incorrect, the subject must make a second choice, and so on, until a correct choice is made.

#### *Outcome measures*

We selected several outcome measures: mean correct latency (all delays) and percent of correct trials (all delays). Mean correct latency reports the mean latency in all trials where the subject selected the correct stimulus, measured in ms. Percent correct trials reports, as a percentage, the number of occasions upon which the subject selected the correct stimulus in trials when the target stimulus and the three distractors were presented after the stimulus had been hidden with all delays.

### **Cambridge Gambling Task (CGT)**

This test assesses decision-making and risk-taking behavior outside a learning context. The brain area involved in this task is the prefrontal and orbitofrontal cortex.

### *Test format*

In each trial, the subject is presented with a row of 10 boxes across the top of the screen, some of which are red and some blue. At the bottom of the screen are rectangles containing the words 'Red' and 'Blue'. The subject must guess whether a yellow token is hidden in a red box or a blue box. In the gambling stages, subjects start with a number of points which are displayed on the screen. Subjects can select a proportion of these points (5%, 25%, 50%, 75% or 95%), displayed in either rising or falling order, to gamble on their confidence in the location of the yellow token. A stake box on the screen displays the current amount of the bet. The task is made up of five stages, with instruction given at the start of each stage. The first stage is a decision stage, where the subject must choose whether a token is hidden in a red or a blue box by touching the appropriate box at the bottom of the screen. The second stage is a training stage for gambling, with either ascending or descending stakes, where the subject must first choose whether a token is hidden in a red or a blue box, and then select the amount they wish to bet (the stake) by touching the stake box on the screen at the appropriate time as the bets are displayed in either ascending or descending order. If the screen is not touched to choose a stake, the final value displayed in the stake box will be used. The third stage is a test stage for gambling, where the subject's performance will be assessed. The fourth stage is a further training stage for gambling, this time with the stakes moving in the opposite direction to the second and third stages. The fifth stage is a further test stage for gambling, with the stakes moving in the same direction as the fourth stage. The subject's performance will be assessed.

### *Outcome measures*

We selected several outcome measures: risk-taking, delay aversion, overall proportion bet, quality of decision-making, deliberation time and risk adjustment. Risk-taking is the mean proportion of the current points total that the subject chose to risk on test trials for which they had chosen the more likely outcome. Delay aversion is calculated by subtracting the risk-taking measure, calculated for ascending gamble trials, from the risk-taking measure, calculated for descending trials. Overall proportion bet is the average proportion of the current points total that the subject chose to risk on each gamble test trial regardless of the likely outcome. Quality of decision-making is the proportion of trials in which the participant chose to gamble on the more likely outcome. Deliberation time is the mean latency from presentation of the colored boxes to the subject's choice of which color to bet on. Risk

adjustment is the tendency to bet a higher proportion of their points on trials when the large majority of the boxes are of the color chosen than when a smaller majority of the boxes are of the color chosen.

### **Statistical analysis**

Given the distribution of the variables, the cognitive test comparisons between the cannabis user groups and the control group were performed using the Kruskal-Wallis non-parametric statistical test. Post hoc analysis of the relationship between the different groups was performed when a significant difference was observed. A comparative analysis of the characteristics of cannabis and tobacco consumption in the two cannabis user groups was undertaken using the Mann-Whitney U test.

The significance level is  $\alpha = 0.05$ . Statistical analyses were performed using IBM-SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp).

## Results

### Demographic and substance use characteristics

The median interquartile range of the demographic and substance use characteristics of the participants is described in [Table 1](#). There was no relevant difference in distribution between the cannabis user and N groups in terms of age ( $p=0.693$ ) or gender ( $p=0.509$ ). Differences were found between the groups in terms of distribution, however, with regard to alcohol consumption, measured using the AUDIT score ( $p=0.003$ ) and the standard alcohol unit ( $p=0.004$ ).

The median interquartile of the AUDIT score was 8 [2.5;11] in Can<12, 5.5 [4;9] in Can≥12 and 3 [1;5.5] in N. A significant difference was found between Can<12 and N ( $p=0.025$ ) and between Can≥12 and N ( $p=0.005$ ). The median interquartile of the standard alcohol unit was 4.5 [2;13] in Can≥12 and 1 [0;4.5] in N with a significant difference ( $p=0.003$ ). The median interquartile of the starting age of cannabis use was 15.5 [13;16] years in Can<12 and 16 [15;17] in Can≥12 with a significant difference ( $p=0.049$ ). The median interquartile of the average number of cigarettes in packs per year was 4.83 [1.33;8] in Can<12 and 1.4 [0.05;3.5] in Can≥12 with a significant difference ( $p=0.037$ ). No other difference in consumption characteristics was found between the two groups of cannabis users.

### Neuropsychological assessments

Cognitive performance comparisons are summarized in [Table 2](#). The median interquartile of AST percent correct trials was 96.88 [94.223;98.59] in Can<12, 97.5 [95.62;98.75] in Can≥12 and 98.75 [97.81;99.38] in N. A significant difference was found between Can<12 and N ( $p=0.022$ ), and between Can≥12 and N ( $p=0.008$ ). The outcomes were substantially more scattered in Can<12 et Can≥12 than in N, as shown in Figure 1.

The median interquartile of RVP A' was of 0.91 [0.848;0.915] in Can<12, versus 0.93 [0.915;0.95] in N with a significant difference ( $p=0.021$ ). The RVP mean latency median interquartile was 439.765 [425.853;540.323] in Can<12 and 405.96 [386.95;430.54] in N with a significant difference ( $p=0.003$ ).

In Can<12, the median interquartile range was 0.64 [0.418;0.67] for RVP probability of hit and 0.7 [0.61;0.755] applied to block 1 to 7. The RVP probability of hit was 0.72

[0.67;0.805] in N and 0.78 [0.76;0.86] applied to block 1 to 7. A significant difference was found between the two groups, with respectively  $p= 0.027$  for RVP probability of hit and  $p=0.012$  applied to block 1 to 7.

In Can<12, the interquartile range was 34.5 [22.5;36] for the RVP total hits score and 19.5 [18;31.5] for the RVP total misses score respectively. With regard to the outcomes applied to block 1 to 7, we found a median interquartile range of 38 [33;40.75] for RVP total hits and 16 [13.25;21] for RVP total misses. In N, the interquartile range was 38 [36;43.5] for RVP total hits score and 15 [10.5;18] for the RVP total misses score respectively. With regard to the outcomes applied to block 1 to 7, we found a median interquartile range of 42 [41;46.5] for RVP total hits and 12 [7.5;13] for RVP total misses. A significant difference was found between the two groups as regards RVP total hits with  $p=0.028$ , and  $p=0.012$  applied to block 1 to 7. The difference was also found for RVP total misses with  $p=0.027$  and  $p=0.013$  applied to block 1 to 7.

The median interquartile range for RVP total correct rejections was 500 [481;507.5] in Can<12 and 511 [506;523.5] in N with a significant difference ( $p=0.012$ ).

We found no significant differences between cannabis smokers and N ( $p=0.339$ ) for RVP total false alarms.

The outcomes of the CGT, DMS, and SMW did not show any significant difference between the groups either.

## Discussion

Our main result is a significant difference found in the AST and the RVP task between chronic cannabis users and non-smokers. Attention and working memory processes can both be recruited to complete a given cognitive task, and THC is associated with prefrontal dysfunctions which play an important role in modulating resources for these two cognitive functions (40–42). It is worth noting that the differences found in AST percent correct trials affect both cannabis user subgroups. These results suggest an implication of cannabis use that is independent of years of education. However, no difference was found between the cannabis consumers and the controls for mean switch cost, which is the best index for estimating shifting process. We can therefore hypothesize that cognitive deficits in the AST relate more to a broad attentional deficit than to a specific deficit involving mental flexibility. The RVP is first and foremost a sustained attention evaluation task, but with a working memory component as the patient has to retain and update some of the visual information. It is interesting to interpret performance in the RVP task with reference to the influence of level of education. It is noted that all the significant differences relate exclusively to cannabis consumers with a lower level of education, whereas cannabis consumers with a higher level of education perform similarly to non-smokers. Cannabis consumers with a lower level of education show greater response times, a higher number of misses, a smaller number of hits, and a smaller number of correct rejections. Perceptual sensitivity is thus disrupted in the lower educated consumers, compared with the controls. These results could be interpreted according to the cognitive reserve theory, which postulates that better educated individuals have a greater ability to cope with a brain pathology before clinical impairment is reached (43). In parallel, cannabis consumption can have a durable effect on cognition depending on the age of onset (33) and as expected in our population, lower educated consumers also have an earlier age of onset.

We found no significant differences in the SWM, DSM and CGT tasks in this study between chronic cannabis users and non-smokers. Several studies show an increase in activations of various cognitive functional areas of the brain in the chronic cannabis users compared with the controls, even when not associated with notable performance impairments (44,45). For example, similar to our study, Vaidya *et al.* (2012) found no significant difference in decision-making performance between these two groups, and the cannabis users could show greater regional blood flow in the ventromedial prefrontal cortex (vmPFC) (46). These observations lend weight to the hypothesis of alternative neural network recruitment as a compensatory mechanism during the performance of attention and working memory tasks

(45), and may explain the absence of differences observed in visual and spatial working memory between the cannabis users and the controls (6,47). Moreover, the study by Kanayama *et al.* (2004) found that wider brain activity during SWM was not correlated with age, IQ or level of education (45,48).

Hence, our results are consistent with the literature (6,27) and support the hypothesis that both earlier age of onset and lower level of education combined are associated with greater impairments of attention and working memory in chronic cannabis users. This interpretation must be moderated, however. Some studies highlight the hypothesis of cognitive vulnerability prior to consumption, which could predispose to early cannabis use (49–53). Despite a possible association, a causal relationship is more difficult to establish.

One limitation of this study is the co-occurrence of alcohol, which is frequently found with cannabis consumption (33) and may play a role in cognitive impairments (6). Tobacco use must also be factored into the equation given the enhancing effect of nicotine on cognitive performances (54).

A number of advances in pharmacology and imaging (55) over the last few decades have helped us to look further into the complexity of the neurological mechanisms involved in the cognitive consequences of cannabis use, but it remains an area of ongoing research.

## **Acknowledgements**

The authors thank the ophthalmology staff of Nancy University Hospital for their contribution to this work. The authors also thank all members of the CAUSA MAP study group: Marc Borie, CHRU Nancy, France; Stéphanie Caharel, INTERPSY, Université Lorraine, France; Paolo Di Patrizio, Université Lorraine, France; Philip Gorwood, Centre de Psychiatrie et Neurosciences, Paris, France; Coline Jeantet, INTERPSY, Université Lorraine, France; Julien Krieg, CRAN CNRS UMR 7039, Nancy, France; Joëlle Lighezzolo-Alnot, INTERPSY, Université Lorraine, France; Valérie Louis Dorr, CRAN CNRS UMR 7039, Nancy, France; Louis Maillard, CRAN CNRS UMR 7039, Nancy, France; Nicolas Ramoz, Centre de Psychiatrie et Neurosciences, Paris, France.

## **Author contributions**

All the authors contributed to write the manuscript, concurred with the submission and have approved the final manuscript.

## **Competing Interests statement**

All the authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.



## References

1. United Nations. Drug use and health consequences [Internet]. United Nations : World Drug Report 2020. 2020 [cité 25 juill 2020]. Disponible sur: [//wdr.unodc.org/wdr2020/en/drug-use-health.html](http://wdr.unodc.org/wdr2020/en/drug-use-health.html)
2. Ford TC, Hayley AC, Downey LA, Parrott AC. Cannabis: An Overview of its Adverse Acute and Chronic Effects and its Implications. *Curr Drug Abuse Rev.* 2017;10(1):6-18.
3. Green B, Kavanagh D, Young R. Being stoned: a review of self-reported cannabis effects. *Drug Alcohol Rev.* déc 2003;22(4):453-60.
4. Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* févr 2001;178:101-6.
5. Paparelli A, Di Forti M, Morrison PD, Murray RM. Drug-induced psychosis: how to avoid star gazing in schizophrenia research by looking at more obvious sources of light. *Front Behav Neurosci.* 2011;5:1.
6. Broyd SJ, van Hell HH, Beale C, Yücel M, Solowij N. Acute and Chronic Effects of Cannabinoids on Human Cognition-A Systematic Review. *Biol Psychiatry.* 1 avr 2016;79(7):557-67.
7. Harvey MA, Sellman JD, Porter RJ, Frampton CM. The relationship between non-acute adolescent cannabis use and cognition. *Drug Alcohol Rev.* mai 2007;26(3):309-19.
8. Messinis L, Kyprianidou A, Malefaki S, Papathanasopoulos P. Neuropsychological deficits in long-term frequent cannabis users. *Neurology.* 14 mars 2006;66(5):737-9.
9. Solowij N, Jones KA, Rozman ME, Davis SM, Ciarrochi J, Heaven PCL, et al. Verbal learning and memory in adolescent cannabis users, alcohol users and non-users. *Psychopharmacology (Berl).* juill 2011;216(1):131-44.
10. Pope HG, Yurgelun-Todd D. The residual cognitive effects of heavy marijuana use in college students. *JAMA.* 21 févr 1996;275(7):521-7.
11. Pope HG, Gruber AJ, Hudson JI, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Arch Gen Psychiatry.* oct 2001;58(10):909-15.
12. Bolla KI, Brown K, Eldreth D, Tate K, Cadet JL. Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology.* 12 nov 2002;59(9):1337-43.

13. Solowij N, Stephens RS, Roffman RA, Babor T, Kadden R, Miller M, et al. Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA*. 6 mars 2002;287(9):1123-31.
14. Becker MP, Collins PF, Luciana M. Neurocognition in college-aged daily marijuana users. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2014;36(4):379-98.
15. Grant JE, Chamberlain SR, Schreiber L, Odlaug BL. Neuropsychological deficits associated with cannabis use in young adults. *Drug Alcohol Depend*. 1 févr 2012;121(1-2):159-62.
16. Ehrenreich H, Rinn T, Kunert HJ, Moeller MR, Poser W, Schilling L, et al. Specific attentional dysfunction in adults following early start of cannabis use. *Psychopharmacology (Berl)*. mars 1999;142(3):295-301.
17. Solowij N. Cannabis and cognitive functioning. International research monographs in the addictions. Cambridge, England: Cambridge University Press; 1998.
18. Solowij N, Michie PT, Fox AM. Effects of long-term cannabis use on selective attention: an event-related potential study. *Pharmacol Biochem Behav*. nov 1991;40(3):683-8.
19. Kempel P, Lampe K, Parnefjord R, Hennig J, Kunert HJ. Auditory-evoked potentials and selective attention: different ways of information processing in cannabis users and controls. *Neuropsychobiology*. 2003;48(2):95-101.
20. Thames AD, Arbid N, Sayegh P. Cannabis use and neurocognitive functioning in a non-clinical sample of users. *Addict Behav*. mai 2014;39(5):994-9.
21. Bosker WM, Karschner EL, Lee D, Goodwin RS, Hirvonen J, Innis RB, et al. Psychomotor function in chronic daily Cannabis smokers during sustained abstinence. *PloS One*. 2013;8(1):e53127.
22. Solowij N, Jones KA, Rozman ME, Davis SM, Ciarrochi J, Heaven PCL, et al. Reflection impulsivity in adolescent cannabis users: a comparison with alcohol-using and non-substance-using adolescents. *Psychopharmacology (Berl)*. janv 2012;219(2):575-86.
23. Gonzalez R, Schuster RM, Mermelstein RJ, Vassileva J, Martin EM, Diviak KR. Performance of young adult cannabis users on neurocognitive measures of impulsive behavior and their relationship to symptoms of cannabis use disorders. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2012;34(9):962-76.

24. Shannon EE, Mathias CW, Dougherty DM, Liguori A. Cognitive impairments in adolescent cannabis users are related to THC levels. *Addict Disord Their Treat.* 1 déc 2010;9(4):158-63.
25. Wadsworth EJK, Moss SC, Simpson SA, Smith AP. Cannabis use, cognitive performance and mood in a sample of workers. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* janv 2006;20(1):14-23.
26. Curran HV, Freeman TP, Mokrysz C, Lewis DA, Morgan CJA, Parsons LH. Keep off the grass? Cannabis, cognition and addiction. *Nat Rev Neurosci.* mai 2016;17(5):293-306.
27. Scott JC, Slomiak ST, Jones JD, Rosen AFG, Moore TM, Gur RC. Association of Cannabis With Cognitive Functioning in Adolescents and Young Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 01 2018;75(6):585-95.
28. Schreiner AM, Dunn ME. Residual effects of cannabis use on neurocognitive performance after prolonged abstinence: a meta-analysis. *Exp Clin Psychopharmacol.* oct 2012;20(5):420-9.
29. Grant I, Gonzalez R, Carey CL, Natarajan L, Wolfson T. Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: a meta-analytic study. *J Int Neuropsychol Soc JINS.* juill 2003;9(5):679-89.
30. D'Souza DC, Braley G, Blaise R, Vendetti M, Oliver S, Pittman B, et al. Effects of haloperidol on the behavioral, subjective, cognitive, motor, and neuroendocrine effects of  $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol in humans. *Psychopharmacology (Berl).* 1 juill 2008;198(4):587-603.
31. Ramaekers JG, Kauert G, Theunissen EL, Toennes SW, Moeller MR. Neurocognitive performance during acute THC intoxication in heavy and occasional cannabis users. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* mai 2009;23(3):266-77.
32. Sewell RA, Schnakenberg A, Elander J, Radhakrishnan R, Williams A, Skosnik PD, et al. Acute effects of THC on time perception in frequent and infrequent cannabis users. *Psychopharmacology (Berl).* 1 mars 2013;226(2):401-13.
33. Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R, Keefe RSE, et al. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci.* 2 oct 2012;109(40):E2657-64.

34. Teixidó-Compañó E, Espelt A, Sordo L, Bravo MJ, Sarasa-Renedo A, Indave BI, et al. Differences between men and women in substance use: the role of educational level and employment status. *Gac Sanit.* févr 2018;32(1):41-7.
35. Hall W. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction.* 2015;110(1):19-35.
36. Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, Evans DA, Mendes de Leon CF, Arnold SE, et al. Education modifies the relation of AD pathology to level of cognitive function in older persons. *Neurology.* 24 juin 2003;60(12):1909-15.
37. Rentz DM, Locascio JJ, Becker JA, Moran EK, Eng E, Buckner RL, et al. Cognition, reserve, and amyloid deposition in normal aging. *Ann Neurol.* mars 2010;67(3):353-64.
38. General Assembly of the World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Coll Dent.* 2014;81(3):14-8.
39. Cambridge Cognition. CANTABeclipse: Test Administration Guide. 2012.
40. Lundqvist T, Jönsson S, Warkentin S. Frontal lobe dysfunction in long-term cannabis users. *Neurotoxicol Teratol.* oct 2001;23(5):437-43.
41. Mesulam MM. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Ann Neurol.* nov 1990;28(5):597-613.
42. Amen DG, Waugh M. High resolution brain SPECT imaging of marijuana smokers with AD/HD. *J Psychoactive Drugs.* juin 1998;30(2):209-14.
43. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia.* août 2009;47(10):2015-28.
44. Burggren AC, Shirazi A, Ginder N, London ED. Cannabis effects on brain structure, function, and cognition: considerations for medical uses of cannabis and its derivatives. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2019;45(6):563-79.
45. Lundqvist T. Imaging cognitive deficits in drug abuse. *Curr Top Behav Neurosci.* 2010;3:247-75.
46. Vaidya JG, Block RI, O'Leary DS, Ponto LB, Ghoneim MM, Bechara A. Effects of Chronic Marijuana Use on Brain Activity During Monetary Decision-Making. *Neuropsychopharmacology.* févr 2012;37(3):618-29.

47. Ma L, Steinberg JL, Bjork JM, Keyser-Marcus L, Vassileva J, Zhu M, et al. Frontostriatal effective connectivity of working memory in adults with cannabis use disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 30 2018;278:21-34.
48. Kanayama G, Rogowska J, Pope HG, Gruber SA, Yurgelun-Todd DA. Spatial working memory in heavy cannabis users: a functional magnetic resonance imaging study. *Psychopharmacology (Berl)*. nov 2004;176(3-4):239-47.
49. Morin J-FG, Afzali MH, Bourque J, Stewart SH, Séguin JR, O'Leary-Barrett M, et al. A Population-Based Analysis of the Relationship Between Substance Use and Adolescent Cognitive Development. *Am J Psychiatry*. 3 oct 2018;176(2):98-106.
50. Chye Y, Christensen E, Solowij N, Yücel M. The Endocannabinoid System and Cannabidiol's Promise for the Treatment of Substance Use Disorder. *Front Psychiatry*. 2019;10:63.
51. Lorenzetti V, Hoch E, Hall W. Adolescent cannabis use, cognition, brain health and educational outcomes: A review of the evidence. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 5 avr 2020;
52. Jacobus J, Castro N, Squeglia LM, Meloy MJ, Brumback T, Huestis MA, et al. Adolescent cortical thickness pre- and post marijuana and alcohol initiation. *Neurotoxicol Teratol*. 1 sept 2016;57:20-9.
53. Cosker E, Schwitzer T, Ramoz N, Ligier F, Lalanne L, Gorwood P, et al. The effect of interactions between genetics and cannabis use on neurocognition. A review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 02 2018;82:95-106.
54. Valentine G, Sofuoglu M. Cognitive Effects of Nicotine: Recent Progress. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(4):403-14.
55. Bloomfield MAP, Hindocha C, Green SF, Wall MB, Lees R, Petrilli K, et al. The neuropsychopharmacology of cannabis: A review of human imaging studies. *Pharmacol Ther*. 2019;195:132-61.

## Tables

**Table 1:** Demographic and substance use characteristics of the participants in function of the number of years of study.

Variable	Cannabis <12 years of study (n=14)	Cannabis ≥12 years of study (n=44)	Non-smokers ≥12 years of study (n=25)	P Kruskal and Wallis or Mann Whitney	Post hoc (Post Kruskal and Wallis)	Post-hoc P value
Gender (male,female) <sup>a, d</sup>	9/5	35/9	19/6	0.509	–	–
Age <sup>b, c</sup>	25.5[22.75;27.5]	23[20;30]	24[22;27]	0.693	–	–
Number of years of study <sup>b, c</sup>	10.5 [10;11]	14 [13;15]	15 [14;16]	0.0001	Can<12 vs Can≥12	0.0001
					Can<12 vs Nor ≥12	0.0001
					Can>=12 vs Nor ≥12	0.143
AUDIT score <sup>b, c</sup>	8 [2.5;11]	5.5 [4;9]	3 [1;5,5]	0.003	Can<12 vs Can≥12	1
					Can<12 vs Nor ≥12	0.025
					Can>=12 vs Nor ≥12	0.005
Standard alcohol unit consumption per week <sup>b, c</sup>	2 [1;5]	4.5 [2;13]	1 [0;4.5]	0.004	Can<12 vs Can≥12	0.456
					Can<12 vs Nor ≥12	0.839
					Can>=12 vs Nor ≥12	0.003
CAST score <sup>b, e</sup>	4 [3;5]	4 [3;5]	–	0.866	–	–
Age start of cannabis consumption <sup>b, e</sup>	15.5 [13;16]	16 [15;17]	–	0.049	–	–
Total years of cannabis use <sup>b, e</sup>	11 [6.75;13.25]	7 [5;14]	–	0.299	–	–
Average number of joints/week <sup>b, e</sup>	26 [18.5;37.5]	20 [11;28.75]	–	0.091	–	–
Average number of grams of cannabis/week <sup>b, e</sup>	5.5 [3;10]	4 [2.62;6]	–	0.238	–	–
Fagerström score <sup>b, e</sup>	3 [0;5]	1 [0;3]	–	0.246	–	–
Age start of regular use of tobacco <sup>b, e</sup>	15 [12.75;16]	15 [14;17]	–	0.473	–	–
Average number of cigarettes/day <sup>b, e</sup>	9 [3;11.25]	3.5 [2;10]	–	0.067	–	–
Average number of cigarettes Pack/year <sup>b, e</sup>	4.83 [1.33;8]	1.4 [0.05;3.5]	–	0.037	–	–

*Categorical variable represented as frequencies<sup>a</sup>*

*Quantitative variable represented as median and interquartile range<sup>b</sup>*

*Kruskal and Wallis test<sup>c</sup>*

*Chi-Square test<sup>d</sup>*

*U Mann Whitney test<sup>e</sup>*

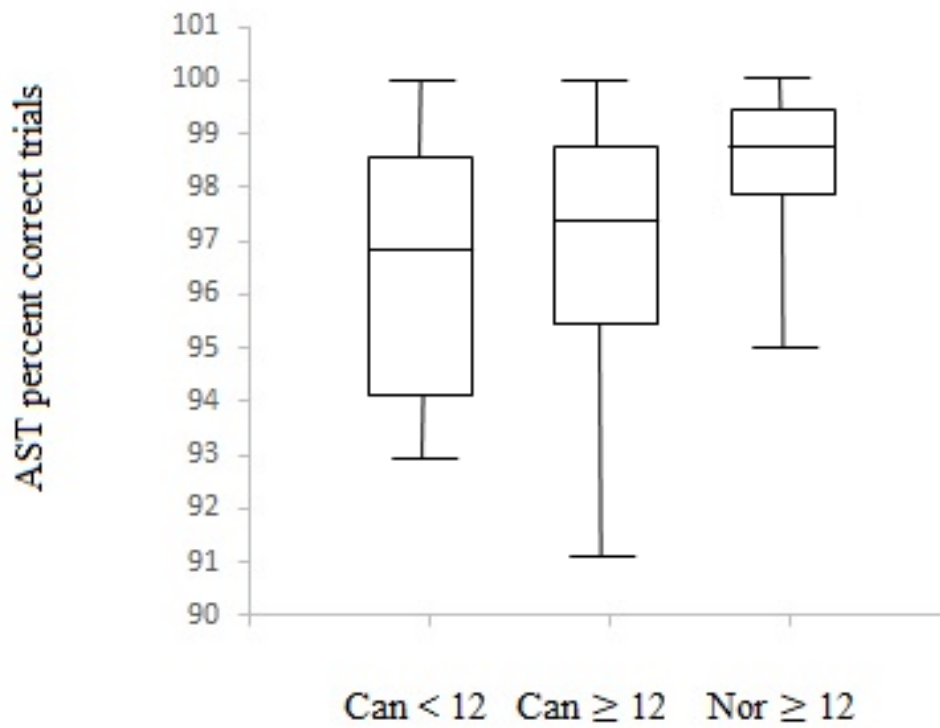
**Table 2:** Neuropsychological tests results, assessed with a significative *p* value of 0,05 on the Kruskal and Wallis statistical test, with relation between the sub groups

Variable	Cannabis <12 years of study (n=14)	Cannabis ≥ 12 years of study (n=44)	Non smokers ≥ 12 years of study (n=25)	P value	Post hoc	Post hoc P value
RVP A' <sup>a, b</sup>	0.91 [0.848;0.915]	0.915 [0.88;0.948]	0.93 [0.915;0.95]	0.023	Can<12 vs Can≥12	0.407
					Can<12 vs Nor ≥12	0.021
					Can>=12 vs Nor ≥12	0.236
RVP B'' <sup>a, b</sup>	0.97 [0.953;0.995]	0.98 [0.97;0.98]	0.98 [0.97;1]	0.433	-	
RVP Probability of false alarm <sup>a, b</sup>	0 [0;0.008]	0 [0;0]	0 [0;0]	0.608	-	
RVP Total false alarm <sub>a, b</sub>	2 [0.25;2.75]	1 [1;2]	1 [0;2]	0.339	-	
RVP Mean latency <sup>a, b</sup>	439.765 [425.853;540.323]	423.73[402.42;454.618]	405.96 [386.95;430.54]	0.004	Can<12 vs Can≥12	0.133
					Can<12 vs Nor ≥12	0.003
					Can>=12 vs Nor ≥12	0.139
RVP Probability of hit (block 1 to 7) <sup>a, b</sup>	0.7 [0.61;0.755]	0.75 [0.65;0.83]	0.78 [0.76;0.86]	0.015	Can<12 vs Can≥12	0.195
					Can<12 vs Nor ≥12	0.012
					Can>=12 vs Nor ≥12	0.299
RVP Probability of hit <sub>a, b</sub>	0,64 [0.418;0.67]	0.66 [0.54;0.795]	0.72 [0.67;0.805]	0.028	Can<12 vs Can≥12	0.381
					Can<12 vs Nor ≥12	0.027
					Can>=12 vs Nor ≥12	0.28
RVP Total correct rejections <sup>a, b</sup>	500 [481;507.5]	505 [492;517]	511 [506;523.5]	0.011	Can<12 vs Can≥12	0.361
					Can<12 vs Nor ≥12	0.012
					Can>=12 vs Nor ≥12	0.126
RVP Total hits (block 1 to 7) <sup>a, b</sup>	38 [33;40.75]	40.5 [35;45]	42 [41;46.5]	0.015	Can<12 vs Can≥12	0.195
					Can<12 vs Nor ≥12	0.012
					Can>=12 vs Nor ≥12	0.299

RVP Total hits <sup>a, b</sup>	34.5 [22.5;36]	35.5 [29;42.75]	38 [36;43.5]	0.029	Can<12 vs Can≥12	0.383
					Can<12 vs Nor ≥12	0.028
					Can>=12 vs Nor ≥12	0.288
RVP Total misses <sup>a, b</sup>	19.5 [18;31.5]	18.5 [11.25;25]	15 [10.5;18]	0.028	Can<12 vs Can≥12	0.381
					Can<12 vs Nor ≥12	0.027
					Can>=12 vs Nor ≥12	0.28
RVP Total misses (block 1 to 7) <sup>a, b</sup>	16 [13.25;21]	14 [9;19]	12 [7.5;13]	0.015	Can<12 vs Can≥12	0.297
					Can<12 vs Nor ≥12	0.013
					Can>=12 vs Nor ≥12	0.198
AST Percent correct trials <sup>a, b</sup>	96.88 [94.223;98.59]	97.5 [95.62;98.75]	98.75 [97.81;99.38]	0.004	Can<12 vs Can≥12	0.999
					Can<12 vs Nor ≥12	0.022
					Can>=12 vs Nor ≥12	0.008
AST Congruency cost Mean <sup>a, b</sup>	95.445 [56.123;122.513]	51.9 [2.57;108.449]	85.27 [26.837;131.718]	0.22	-	-
AST Switch cost Mean <sup>a, b</sup>	-87.97 [-162.68;-40.66]	-95.58 [-158.7;-36.09]	-111.41 [-144.521;-43.397]	0.999	-	-
SWM Strategy <sup>a, b</sup>	28.5 [24.25;34.25]	26 [22;31]	24 [19;29]	0.094	-	-
SWM Total errors <sup>a, b</sup>	19 [7;30.25]	5 [2;15]	8 [0;15.5]	0.134	-	-
DMS Mean correct latency all delays <sup>a, b</sup>	3475.17 [2803.19;4756.15]	3150.335 [2555.703;3659.415]	3193.91 [2638.545;3905.356]	0.162	-	-
DMS Percent of correct trials all delays <sup>a, b</sup>	91.67 [87.5;92.71]	91.67 [85.873;95.83]	91.67 [87.5;95.83]	0.57	-	-
CGT Delay aversion <sup>a, b</sup>	0.125 [0.065;0.233]	0.165 [0.06;0.24]	0.06 [0.03;0.185]	0.092	-	-
CGT Deliberation time <sup>a, b</sup>	2663.315 [1858.5;4049.005]	2037.725 [1693.633;2804.04]	2219 [1598.345;2635.945]	0.209	-	-
CGT Overall proportion bet <sup>a, b</sup>	0.49 [0.395;0.6]	0.465 [0.313;0.555]	0.42 [0.305;0.495]	0.239	-	-
CGT Quality decision making <sup>a, b</sup>	0.89 [0.803;0.97]	0.97 [0.828;1]	0.97 [0.78;1]	0.33	-	-
CGT Risk adjustment <sup>a, b</sup>	1.12 [-0.065;1.585]	1.545 [0.625;2.695]	1.93 [1.01;2.485]	0.14	-	-
CGT Risk taking <sup>a, b</sup>	0.535 [0.43;0.65]	0.515 [0.365;0.615]	0.46 [0.345;0.55]	0.351	-	-

Quantitative variable represented as median and interquartile range<sup>a</sup>  
Kruskal and Wallis test<sup>b</sup>





**Fig.1** Box plot of AST percent correct trials with median and interquartile range in cannabis  $\geq 12$  years of study group (n=14), in cannabis  $< 12$  years of study group (n=44) and non-smokers (n=25).

## **PARTIE III : DISCUSSION**

En prenant l'exemple d'une fille regardant un panier de pommes, Nichols et Newsome prennent l'exemple du processus complexe de la cognition à partir de la perception d'une image visuelle. La lumière réfléchit sur les pommes, traverse la cornée, le cristallin jusqu'à la rétine. Ce message photonique est traduit en image 2D au niveau des aires corticales visuelles. Le cerveau doit en premier lieu recréer une représentation correcte de la scène en 3D. Une fois cette première tâche effectuée, il existe une multitude de tâches de catégorisation, de décision et d'exécution d'un plan d'action, avec possiblement association d'émotions. Ils décrivaient déjà en 1999 que l'implication pour la société de comprendre d'avantage les processus cognitifs humains, en association à de nouvelles technologies, pouvaient avoir un impact dans les maladies neurologiques, psychiatriques et le domaine de l'intelligence artificielle (71).

### **1. Cognition et troubles psychiatriques**

Dans la consommation de cannabis, nous avons décrit précédemment les différents troubles cognitifs présents. Les addictions affectent les circuits neuronaux qui régulent la récompense, la motivation, la mémoire et la prise de décision, et parfois, impliquent des altérations de territoires cérébraux communs.

L'exposition prolongée à la cocaïne peut, par exemple, induire de l'impulsivité, un déficit de la prise de décision, de la perception visuelle, de l'apprentissage verbal, de la vitesse d'exécution psychique et motrice. La mémoire épisodique et la vitesse de traitement de l'information peuvent être altérées par la consommation d'amphétamines, ayant des répercussions sur le fonctionnement quotidien. Des déficits de la fluence verbale, de la mémoire verbale, de la mémoire de travail, de la mémoire à court et à long terme ont été décrits chez les consommateurs réguliers de la 3,4-méthylènedioxyméthamphétamine (MDMA). Les patients exposés longuement à l'héroïne présentent des troubles de la mémoire visuelle, de la mémoire de travail et du traitement de l'information lors des tests neurocognitifs. Les fonctions exécutives sont communément atteintes par l'usage des drogues illicites (72). Elles sont également altérées par l'alcool. Cette substance légale, facilement disponible, est responsable au long cours d'une altération cognitive globale touchant les facultés mnésiques. En effet, on observe une déficience de la mémoire de travail, de la

flexibilité mentale, de la prise de décision, de l'attention divisée et des capacités des fonctions visio-spatiales (73).

L'exposition prolongée à ces substances peuvent également favoriser l'apparition de troubles anxieux ou affectifs. En psychiatrie, une altération des fonctions cognitives est fréquemment retrouvée dans de nombreuses pathologies. Nous proposons dans le tableau ci-dessous, tiré et reproduit de Millan *et al.* (2012), un aperçu des principales altérations cognitives retrouvées dans les troubles psychiatriques majeurs (74).

**Tableau :** Aperçu des troubles cognitifs dans les troubles psychiatriques majeurs (Tiré et modifié de (74)) :

	Attention et/ou vigilance	Mémoire de travail	Fonctions exécutives	Mémoire épisodique	Mémoire sémantique	Mémoire visuelle	Mémoire verbale	Peur de mourir	Rapidité de traitement de l'information	Mémoire procédurale	Cognition sociale	Langage
Dépression sévère	+(+)	++	++	++	+	+	+(+)	0/+?	++(+)	+	+(+)	+
Trouble bipolaire	++(+)	++	++	++	+	+	++	+?	++	0	++	++
Schizophrénie	+++	+++	+++	+++	++	+(+)	+++	++	++	+	+++	+++
Trouble du spectre autistique	+++	+	+++	++	+	+	+(+)	+(+)	+++	0/+	+++	+++
TDAH	+++	++	+++	0/+	+	++	++	+	++	+	+	0/+
Trouble obsessionnel compulsif	+++	+(+)	++	+	0/+	+	0/+	++	++	++	+	0/+
Stress post traumatique	+++	+(+)	+(+)	++	+	+	++(+)	+++	+	0	0/+	0
Trouble Panique	+++	+	0/+	+	0/+	0/+	+	++	++	0	0	0
Trouble anxieux généralisé	+	+	0	0	+	+	+	+	0	0	0/+	0
Maladie de Parkinson	++	++(+)	++	+	0/+	+	+	0?	+++	+++	+(+)	+(+)
Maladie de Alzheimer	+(+)	+(+)	+(+)	+++	+++	+++	++(+)	0?	+	+	+	++

0 : essentiellement absent ; 0/+ : mal documenté, ambigu, moyen et/ou variable ; + : constamment présent mais non prononcé ; ++ : une caractéristique commune et marquée ; +++ : une caractéristique centrale, grave et pratiquement universelle du trouble ; ? : non clairement évalués, augmentés. Les parenthèses autour des symboles « + » indiquent une ampleur intermédiaire du déficit : par exemple, « +(+) » indique entre « + » et « ++ ».

La présence de troubles cognitifs dans les troubles psychiatriques majeurs et addictions relèvent souvent d'une prise en charge pluridisciplinaire médicale, paramédicale et sociale. L'intérêt d'outils de détection de ces troubles cognitifs est de permettre une prise en charge plus précoce de ces patients.

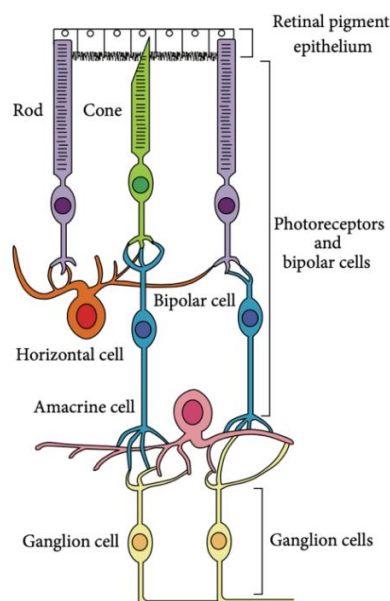
## 2. La rétine : voie potentielle d'accès indirecte au SNC

Il existe depuis deux décennies de nombreuses études étudiant le rôle de la rétine, comme voie d'accès indirecte au fonctionnement du cerveau.

La rétine est un organe photosensible appartenant au système nerveux central. Elle respecte une structure commune aux vertébrés et est constituée de la rétine neurologique et de l'épithélium pigmentaire.

La rétine a pour origine embryonnaire le tube neural. Elle est constituée de deux couches. La couche externe donnera l'épithélium rétinien pigmentaire, et la couche interne donnera la rétine neurologique. Celle-ci permettra de transformer la lumière captée par l'œil en signal électrique qui va être transmis au cerveau et en particulier au cortex visuel primaire et secondaire par le nerf optique. Pour effectuer ce processus de photo transduction, les cellules s'organisent en différentes couches rétiniennes (75–77).

On estime que la rétine des mammifères est composée de plus de 60 types de neurones distincts. Leur fonctionnement s'organise en trois étages principaux de traitement de l'information visuelle : le premier décompose l'information électrique des cônes et bâtonnets, situés dans la couche externe de la rétine, en plusieurs signaux. La seconde implique un relayage de ces informations par les cellules ganglionnaires. La troisième implique les cellules bipolaires et amacrines qui ont un rôle d'amplification de signal et d'encodage (**Figure 1**) (76).



**Figure 1:** Schéma de l'organisation de la rétine (Tiré et modifié de (78))

Le glutamate est le principal neurotransmetteur exciteur du SNC. Il est utilisé par les photorécepteurs pour relayer l'information vers les cellules ganglionnaires. Le glutamate est considéré comme le neurotransmetteur principal des cellules bipolaires et de la majorité des cellules ganglionnaires. Les récepteurs VGLUT sont utilisés pour concentrer le glutamate dans les vésicules synaptiques. VGLUT 1 est exprimé dans les cellules photo réceptrices et les cellules bipolaires. VGLUT 2 est exprimé majoritairement dans les cellules ganglionnaires. Le GABA, principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC est exprimé dans les cellules ganglionnaires, cellules horizontales, amacrines, bipolaires et ganglionnaires (79). Le modèle animal, chez les vertébrés notamment, a permis de détecter de nombreux neurotransmetteurs dans les cellules amacrines : principalement la dopamine mais également la sérotonine, la glycine (un autre neurotransmetteur inhibiteur) ainsi que l'expression de récepteurs VGLUT 3 (79).

Le système endocannabino ide a une large distribution dans les différentes couches rétiniennes. Les ligands et les récepteurs endocannabino ides sont localisés sur chacune des 3 couches de la neurorétine sur les photorécepteurs, les cellules bipolaires, ganglionnaires, horizontales, amacrines et sur l'épithélium pigmentaire rétinien. Les récepteurs CB1 ont, en effet, été retrouvés dans les segments externes des cellules photo réceptrices, la couche plexiforme interne, la couche plexiforme externe, la couche nucléaire interne, au niveau des cellules ganglionnaires et des cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien. Les récepteurs CB2 sont présents au niveau des cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien humain (80). Le 2-AG et l'AEA ont également été détectés dans la rétine. On les retrouve notamment dans le noyau géniculé latéral et dans le cortex visuel (81). Les cannabino ides régulent la libération de neurotransmetteurs rétiniens en agissant sur les canaux ioniques (sodium, calcium, chlorure, potassium), en participant par exemple dans le mécanisme de la photo transduction ou les activités enzymatiques et sont donc en mesure de modifier le traitement du signal rétinien (78). La présence de cannabino ides dans la rétine soutient donc le rôle régulateur du système endocannabino ide dans la transmission verticale de l'information visuelle. L' lectror tinogramme (ERG) fournit une mesure objective et quantitative de la fonction rétinienne et permet au clinicien d'observer le fonctionnement des cellules à bâtonnets, des cônes et des cellules ganglionnaires dans chaque  cil. En annexe, il est proposé un résumé de plusieurs techniques ERG pouvant être utilisées (**Annexe** (82,83)).

### 3. Un focus sur l'utilisation de l'ERG

En psychiatrie, des altérations de la fonction rétinienne, à l'électrorétinogramme, ont été observées dans de nombreux troubles et addictions. La revue de littérature de Youssef *et al.* (2019) reprend ces résultats (84). Par exemple, chez les consommateurs réguliers de cannabis, plus spécifiquement, les mesures du pattern ERG ont retrouvé une augmentation du temps de latence de l'onde N95 d'approximativement 6ms, qui reflète une augmentation du délai de réponse des cellules ganglionnaires (85). Au flash électrorétinogramme phototopique, il a également été retrouvé une augmentation du temps de latence de l'onde b correspondant à un retard d'environ 1ms de la réponse ON des cellules bipolaires (82). Au multifocal électrorétinogramme, on retrouve une augmentation significative des temps de latence pour l'onde N2 (<2°), pour les ondes N2 et P1 (2-5°), pour les ondes P1 et N1 (5-10°) et pour l'onde P1 (10-15°). Une diminution de l'amplitude de l'onde N1 (2-5°) est également constatée. Cela signifie qu'il y a un retard dans la transmission du signal dans le système des cônes, au niveau de la rétine centrale et de la macula (83).

Un exemple d'application de l'ERG à la cognition : une étude récente a été menée sur une cohorte de 107 jeunes âgés entre 6 et 24 ans, n'ayant pas de maladie déclarée, mais ayant au moins un parent avec un antécédent de schizophrénie, trouble bipolaire ou dépression majeure. Un risque plus élevé de troubles de la fonction cognitive a été observés chez des sujets présentant un profil ERG modifié, avec une augmentation du temps de latence de l'onde b au niveau des cônes, et une diminution de l'amplitude au niveau des bâtonnets, suggérant ainsi que l'ERG pourrait être un outil de détection de vulnérabilité aux maladies mentales chez les jeunes à risque (86).

Cet intérêt de détection précoce des troubles est présent également dans les modèles de maladies neurodégénératives. La maladie d'Alzheimer (MA) est une pathologie dont l'une des manifestations les plus courantes et les plus précoces est l'atteinte de la mémoire. L'attention sélective et divisée y sont aussi affectées précocement. Chez les patients atteints de la MA d'intensité légère, on note un déficit dans le maintien de l'attention soutenue au cours du temps par rapport à des patients contrôles (87,88). La mémoire de travail a tendance à diminuer avec l'âge. Les troubles des fonctions exécutives associées sont accrues chez les patients atteints de troubles cognitifs modérés également affectés par la MA. Ces troubles sont corrélés avec une diminution de l'attention sélective (89). La recherche actuelle suggère

que l'électrorétinogramme, enregistrant des modifications rétiniennes dans la MA, pourrait potentiellement être un marqueur d'altérations du SNC (90), mêmes dans les stades précoces de la maladie (91).

## **4. Conclusion**

Ainsi, les consommateurs réguliers de cannabis présentent des troubles cognitifs qui, pour certains, sont retrouvés également dans la schizophrénie, le trouble bipolaire, les troubles dépressifs majeurs et la Maladie de Alzheimer. Le glutamate a été associé à l'apparition de ces troubles. Comme décrit précédemment, il joue un rôle important dans de nombreux processus cognitifs (92–95). Chez les consommateurs de cannabis, le système endocannabinoïde participe à la libération post synaptique de glutamate via les récepteurs CB1 suggérant un effet modulateur neurotoxique de la transmission glutaminergique dans le SNC (77). En effet, une libération excessive peut engendrer une neurotoxicité et déclencher les voies d'apoptose neuronale. Ce support neurochimique commun à celui de la rétine, seraient favorable à l'hypothèse que les altérations rétiniennes pourraient refléter une dysrégulation synaptique au niveau du SNC, et de ce fait être potentiellement marqueurs d'une dégradation cognitive.

### **Déclaration :**

Les auteurs ont participé équitablement à l'élaboration et à la rédaction de la thèse.

## **PARTIE IV : BIBLIOGRAPHIE**

1. Drogues, chiffres clés - 8ème édition - 2019 - OFDT [Internet]. [cité 21 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/drogues-chiffres-cles/drogues-chiffres-cles-8eme-edition-2019/>
2. Enquête ESPAD 2018 (European School Survey on Alcohol and Others Drugs) - OFDT [Internet]. [cité 21 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/enquetes-et-dispositifs/espac/>
3. Malle C, Rattanatrak M. Les centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie en 2016 : situation en 2016 et évolutions sur la période 2005-2016 : analyse des données des rapports d'activité des CSAPA [Internet]. Paris: Observatoire français des drogues et des toxicomanies; 2018. 111 p. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxcpya.pdf>
4. Drogues et addictions, données essentielles - OFDT [Internet]. [cité 21 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/rapports/ouvrages-collectifs/drogues-et-addictions-donnees-essentielles/>
5. Mura P, Brunet B, Dujourdy L, Paetzold C, Bertrand G, Sera B, et al. Cannabis d'hier et cannabis d'aujourd'hui. Augmentation des teneurs en THC de 1993 à 2004 en France. *Ann Toxicol Anal.* 2006;18(1):3-6.
6. Cascini F, Aiello C, Di Tanna G. Increasing delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta$ -9-THC) content in herbal cannabis over time: systematic review and meta-analysis. *Curr Drug Abuse Rev.* mars 2012;5(1):32-40.
7. Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E, Karniol IG. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology (Berl).* 1982;76(3):245-50.
8. Pisanti S, Malfitano AM, Ciaglia E, Lamberti A, Ranieri R, Cuomo G, et al. Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacol Ther.* juill 2017;175:133-50.



9. Chye Y, Christensen E, Solowij N, Yücel M. The Endocannabinoid System and Cannabidiol's Promise for the Treatment of Substance Use Disorder. *Front Psychiatry*. 2019;10:63.
10. Morgan CJA, Freeman TP, Schafer GL, Curran HV. Cannabidiol attenuates the appetitive effects of Delta 9-tetrahydrocannabinol in humans smoking their chosen cannabis. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. août 2010;35(9):1879-85.
11. Schwitzer T, Schwan R, Angioi-Duprez K, Ingster-Moati I, Lalanne L, Giersch A, et al. The cannabinoid system and visual processing: a review on experimental findings and clinical presumptions. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. janv 2015;25(1):100-12.
12. Venance L, Maldonado R, Manzoni O. Endocannabinoids in the central nervous system. *Med Sci MS*. janv 2004;20(1):45-53.
13. Ford TC, Hayley AC, Downey LA, Parrott AC. Cannabis: An Overview of its Adverse Acute and Chronic Effects and its Implications. *Curr Drug Abuse Rev*. 2017;10(1):6-18.
14. Green B, Kavanagh D, Young R. Being stoned: a review of self-reported cannabis effects. *Drug Alcohol Rev*. déc 2003;22(4):453-60.
15. Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. févr 2001;178:101-6.
16. Coffey C, Carlin JB, Lynskey M, Li N, Patton GC. Adolescent precursors of cannabis dependence: findings from the Victorian Adolescent Health Cohort Study. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. avr 2003;182:330-6.
17. Paparelli A, Di Forti M, Morrison PD, Murray RM. Drug-induced psychosis: how to avoid star gazing in schizophrenia research by looking at more obvious sources of light. *Front Behav Neurosci*. 2011;5:1.
18. Broyd SJ, van Hell HH, Beale C, Yücel M, Solowij N. Acute and Chronic Effects of Cannabinoids on Human Cognition-A Systematic Review. *Biol Psychiatry*. 1 avr 2016;79(7):557-67.
19. Piéron H. *Vocabulaire de la psychologie*. Presses Universitaires de France. 1987. 596 p.

20. Travis C, Wade C. Introduction à la psychologie - Les grandes perspectives. ERPI. 1999. p. 182.
21. Miller G. The Cognitive Revolution: A historical perspective. Trends Cogn Sci. 1 avr 2003;7:141-4.
22. Andler D. Exposé de Daniel Andler. Raison Présente. 1994;109(1):29-50.
23. Ramus F. Le cognitif quèsaco ? [Internet]. Ramus méninges. 2016 [cité 12 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.scilogs.fr/ramus-meninges/le-cognitif-quesaco/>
24. Collège des Enseignants de Neurologie. Sémiologie des fonctions cognitives. In: 5ème édition. Elsevier / Masson; 2019. (Référentiels des Collèges).
25. Mémoire [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/memoire>
26. Monique R. L'attention : définition et quelques concepts, Les tests d'attention spatiale [Internet]. Elsevier Connect. 2018 [cité 12 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/psy/lattention-definition-et-quelques-concepts,-les-tests-dattention-spatiale>
27. DeRight J. History of « Frontal » Syndromes and Executive Dysfunction. Front Neurol Neurosci. 2019;44:100-7.
28. American Psychiatric Association. DSM-5 : diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5e édition. Washington D.C.; 2013.
29. Meyniel C, Damier P. Démence à corps de Lewy et démence associée à la maladie de Parkinson. Presse Médicale. 1 oct 2007;36(10, Part 2):1485-90.
30. Ergis A-M, Eusop-Roussel E. Les troubles précoces de la mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer. Rev Neurol (Paris). 1 mai 2008;164:S96-101.
31. Medalia A, Saperstein AM, Hansen MC, Lee S. Personalised treatment for cognitive dysfunction in individuals with schizophrenia spectrum disorders. Neuropsychol Rehabil. juin 2018;28(4):602-13.
32. Knight MJ, Baune BT. Cognitive dysfunction in major depressive disorder. Curr Opin Psychiatry. janv 2018;31(1):26-31.

33. Le dico des drogues - Cannabis - Drogues Info Service [Internet]. [cité 28 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Le-dico-des-drogues/Cannabis>
34. Harvey MA, Sellman JD, Porter RJ, Frampton CM. The relationship between non-acute adolescent cannabis use and cognition. *Drug Alcohol Rev.* mai 2007;26(3):309-19.
35. Bosker WM, Karschner EL, Lee D, Goodwin RS, Hirvonen J, Innis RB, et al. Psychomotor function in chronic daily Cannabis smokers during sustained abstinence. *PloS One.* 2013;8(1):e53127.
36. Messinis L, Kyprianidou A, Malefaki S, Papathanasopoulos P. Neuropsychological deficits in long-term frequent cannabis users. *Neurology.* 14 mars 2006;66(5):737-9.
37. Thames AD, Arbid N, Sayegh P. Cannabis use and neurocognitive functioning in a non-clinical sample of users. *Addict Behav.* mai 2014;39(5):994-9.
38. Wadsworth EJK, Moss SC, Simpson SA, Smith AP. Cannabis use, cognitive performance and mood in a sample of workers. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* janv 2006;20(1):14-23.
39. Solowij N, Jones KA, Rozman ME, Davis SM, Ciarrochi J, Heaven PCL, et al. Verbal learning and memory in adolescent cannabis users, alcohol users and non-users. *Psychopharmacology (Berl).* juill 2011;216(1):131-44.
40. Gonzalez R, Schuster RM, Mermelstein RJ, Vassileva J, Martin EM, Diviak KR. Performance of young adult cannabis users on neurocognitive measures of impulsive behavior and their relationship to symptoms of cannabis use disorders. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2012;34(9):962-76.
41. Macher RB, Earleywine M. Enhancing neuropsychological performance in chronic cannabis users: the role of motivation. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2012;34(4):405-15.
42. Scott JC, Slomiak ST, Jones JD, Rosen AFG, Moore TM, Gur RC. Association of Cannabis With Cognitive Functioning in Adolescents and Young Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 01 2018;75(6):585-95.
43. Hall W. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction.* 2015;110(1):19-35.

44. Lorenzetti V, Chye Y, Silva P, Solowij N, Roberts CA. Does regular cannabis use affect neuroanatomy? An updated systematic review and meta-analysis of structural neuroimaging studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1 févr 2019;269(1):59-71.
45. Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R, Keefe RSE, et al. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci*. 2 oct 2012;109(40):E2657-64.
46. Morin J-FG, Afzali MH, Bourque J, Stewart SH, Séguin JR, O'Leary-Barrett M, et al. A Population-Based Analysis of the Relationship Between Substance Use and Adolescent Cognitive Development. *Am J Psychiatry*. 3 oct 2018;176(2):98-106.
47. Lorenzetti V, Hoch E, Hall W. Adolescent cannabis use, cognition, brain health and educational outcomes: A review of the evidence. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 5 avr 2020;
48. Jacobus J, Castro N, Squeglia LM, Meloy MJ, Brumback T, Huestis MA, et al. Adolescent cortical thickness pre- and post marijuana and alcohol initiation. *Neurotoxicol Teratol*. 1 sept 2016;57:20-9.
49. Cheetham A, Allen NB, Whittle S, Simmons JG, Yücel M, Lubman DI. Orbitofrontal Volumes in Early Adolescence Predict Initiation of Cannabis Use: A 4-Year Longitudinal and Prospective Study. *Biol Psychiatry*. 15 avr 2012;71(8):684-92.
50. Tait RJ, Mackinnon A, Christensen H. Cannabis use and cognitive function: 8-year trajectory in a young adult cohort. *Addict Abingdon Engl*. déc 2011;106(12):2195-203.
51. Schoeler T, Kambeitz J, Behlke I, Murray R, Bhattacharyya S. The effects of cannabis on memory function in users with and without a psychotic disorder: findings from a combined meta-analysis. *Psychol Med*. janv 2016;46(1):177-88.
52. Meier MH, Caspi A, Danese A, Fisher HL, Houts R, Arseneault L, et al. Associations between Adolescent Cannabis Use and Neuropsychological Decline: A Longitudinal Co-Twin Control Study. *Addict Abingdon Engl*. févr 2018;113(2):257-65.
53. D'Souza DC, Braley G, Blaise R, Vendetti M, Oliver S, Pittman B, et al. Effects of haloperidol on the behavioral, subjective, cognitive, motor, and neuroendocrine effects of  $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 1 juill 2008;198(4):587-603.

54. Ramaekers JG, Kauert G, Theunissen EL, Toennes SW, Moeller MR. Neurocognitive performance during acute THC intoxication in heavy and occasional cannabis users. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. mai 2009;23(3):266-77.
55. Sewell RA, Schnakenberg A, Elander J, Radhakrishnan R, Williams A, Skosnik PD, et al. Acute effects of THC on time perception in frequent and infrequent cannabis users. *Psychopharmacology (Berl)*. 1 mars 2013;226(2):401-13.
56. Desrosiers NA, Ramaekers JG, Chauchard E, Gorelick DA, Huestis MA. Smoked Cannabis' Psychomotor and Neurocognitive Effects in Occasional and Frequent Smokers. *J Anal Toxicol*. 1 mai 2015;39(4):251-61.
57. D'Souza DC, Fridberg DJ, Skosnik PD, Williams A, Roach B, Singh N, et al. Dose-Related Modulation of Event-Related Potentials to Novel and Target Stimuli by Intravenous  $\Delta^9$ -THC in Humans. *Neuropsychopharmacology*. juin 2012;37(7):1632-46.
58. Bosker WM, Kuypers KPC, Theunissen EL, Surinx A, Blankespoor RJ, Skopp G, et al. Medicinal  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (dronabinol) impairs on-the-road driving performance of occasional and heavy cannabis users but is not detected in Standard Field Sobriety Tests. *Addiction*. 2012;107(10):1837-44.
59. Colizzi M, Bhattacharyya S. Cannabis use and the development of tolerance: a systematic review of human evidence. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;93:1-25.
60. Schreiner AM, Dunn ME. Residual effects of cannabis use on neurocognitive performance after prolonged abstinence: a meta-analysis. *Exp Clin Psychopharmacol*. oct 2012;20(5):420-9.
61. Grant I, Gonzalez R, Carey CL, Natarajan L, Wolfson T. Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: a meta-analytic study. *J Int Neuropsychol Soc JINS*. juill 2003;9(5):679-89.
62. Morris RG, Anderson E, Lynch GS, Baudry M. Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature*. 27 mars 1986;319(6056):774-6.
63. Dauvermann MR, Lee G, Dawson N. Glutamatergic regulation of cognition and functional brain connectivity: insights from pharmacological, genetic and translational schizophrenia research. *Br J Pharmacol*. oct 2017;174(19):3136-60.

64. Collingridge GL, Volianskis A, Bannister N, France G, Hanna L, Mercier M, et al. The NMDA receptor as a target for cognitive enhancement. *Neuropharmacology*. janv 2013;64:13-26.
65. Han J, Kesner P, Metna-Laurent M, Duan T, Xu L, Georges F, et al. Acute cannabinoids impair working memory through astroglial CB1 receptor modulation of hippocampal LTD. *Cell*. 2 mars 2012;148(5):1039-50.
66. Marenco S, Meyer C, van der Veen JW, Zhang Y, Kelly R, Shen J, et al. Role of gamma-amino-butyric acid in the dorsal anterior cingulate in age-associated changes in cognition. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2018;43(11):2285-91.
67. Schmidt-Wilcke T, Fuchs E, Funke K, Vlachos A, Müller-Dahlhaus F, Puts N a. J, et al. GABA-from Inhibition to Cognition: Emerging Concepts. *Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry*. 2018;24(5):501-15.
68. Sami MB, Rabiner EA, Bhattacharyya S. Does cannabis affect dopaminergic signaling in the human brain? A systematic review of evidence to date. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. août 2015;25(8):1201-24.
69. Sofuoglu M, Sugarman DE, Carroll KM. Cognitive function as an emerging treatment target for marijuana addiction. *Exp Clin Psychopharmacol*. avr 2010;18(2):109-19.
70. Nava F, Carta G, Colombo G, Gessa GL. Effects of chronic Delta(9)-tetrahydrocannabinol treatment on hippocampal extracellular acetylcholine concentration and alternation performance in the T-maze. *Neuropharmacology*. sept 2001;41(3):392-9.
71. Nichols MJ, Newsome WT. The neurobiology of cognition. *Nature*. 2 déc 1999;402(6761 Suppl):C35-38.
72. Cadet JL, Bisagno V, Milroy CM. Neuropathology of substance use disorders. *Acta Neuropathol (Berl)*. janv 2014;127(1):91-107.
73. Bernardin F, Maheut-Bosser A, Paille F. Cognitive impairments in alcohol-dependent subjects. *Front Psychiatry*. 2014;5:78.
74. Millan MJ, Agid Y, Brüne M, Bullmore ET, Carter CS, Clayton NS, et al. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 1 févr 2012;11(2):141-68.

75. Mahabadi N, Al Khalili Y. Neuroanatomy, Retina. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545310/>
76. Masland RH. The neuronal organization of the retina. *Neuron*. 18 oct 2012;76(2):266-80.
77. Schwitzer T, Schwan R, Angioi-Duprez K, Lalanne L, Giersch A, Laprevote V. Cannabis use and human retina: The path for the study of brain synaptic transmission dysfunctions in cannabis users. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;106:11-22.
78. Schwitzer T, Schwan R, Angioi-Duprez K, Giersch A, Laprevote V. The Endocannabinoid System in the Retina: From Physiology to Practical and Therapeutic Applications. *Neural Plast*. 2016;2016:2916732.
79. Kolb H. Neurotransmitters in the Retina. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, éditeurs. *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System* [Internet]. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 1995 [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11546/>
80. Wei Y, Wang X, Wang L. Presence and regulation of cannabinoid receptors in human retinal pigment epithelial cells. *Mol Vis*. 14 juin 2009;15:1243-51.
81. Bouchard J-F, Casanova C, Cécycy B, Redmond WJ. Expression and Function of the Endocannabinoid System in the Retina and the Visual Brain. *Neural Plast*. 2016;2016:9247057.
82. Schwitzer T, Schwan R, Angioi-Duprez K, Giersch A, Lalanne L, Albuissou E, et al. Delayed bipolar and ganglion cells neuroretinal processing in regular cannabis users: The retina as a relevant site to investigate brain synaptic transmission dysfunctions. *J Psychiatr Res*. août 2018;103:75-82.
83. Schwitzer T, Henrion M-L, Sarre D, Albuissou E, Angioi-Duprez K, Giersch A, et al. Spatial localization of retinal anomalies in regular cannabis users: The relevance of the multifocal electroretinogram. *Schizophr Res*. 26 janv 2019;
84. Youssef P, Nath S, Chaimowitz GA, Prat SS. Electroretinography in psychiatry: A systematic literature review. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. 2019;62:97-106.

85. Schwitzer T, Schwan R, Bubl E, Lalanne L, Angioi-Duprez K, Laprevote V. Looking into the brain through the retinal ganglion cells in psychiatric disorders: A review of evidences. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2 juin 2017;76:155-62.
86. Peredo R, Gagné A-M, Gilbert E, Hébert M, Maziade M, Mérette C. Electroretinography may reveal cognitive impairment among a cohort of subjects at risk of a major psychiatric disorder. *Psychiatry Res*. sept 2020;291:113227.
87. Berardi AM, Parasuraman R, Haxby JV. Sustained attention in mild Alzheimer's disease. *Dev Neuropsychol*. 2005;28(1):507-37.
88. Estévez-González A, García-Sánchez C, Boltes A, García-Nonell C, Rigau-Ratera E, Otermín P, et al. [Sustained attention in the preclinical phase of Alzheimer's disease]. *Rev Neurol*. 1 mai 2003;36(9):829-32.
89. Kirova A-M, Bays RB, Lagalwar S. Working memory and executive function decline across normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *BioMed Res Int*. 2015;2015:748212.
90. Cabrera DeBuc D, Somfai GM, Arthur E, Kostic M, Oropesa S, Mendoza Santiesteban C. Investigating Multimodal Diagnostic Eye Biomarkers of Cognitive Impairment by Measuring Vascular and Neurogenic Changes in the Retina. *Front Physiol* [Internet]. 2018 [cité 1 mars 2020];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2018.01721/full>
91. Reed BT, Behar-Cohen F, Krantic S. Seeing Early Signs of Alzheimer's Disease Through the Lens of the Eye. *Curr Alzheimer Res*. 2017;14(1):6-17.
92. Li C-T, Yang K-C, Lin W-C. Glutamatergic Dysfunction and Glutamatergic Compounds for Major Psychiatric Disorders: Evidence From Clinical Neuroimaging Studies. *Front Psychiatry*. 2018;9:767.
93. Rahn KA, Slusher BS, Kaplin AI. Glutamate in CNS neurodegeneration and cognition and its regulation by GCPII inhibition. *Curr Med Chem*. 2012;19(9):1335-45.
94. Wang R, Reddy PH. Role of Glutamate and NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis JAD*. 2017;57(4):1041-8.
95. Graybeal C, Kiselycznyk C, Holmes A. Stress-induced deficits in cognition and emotionality: a role of glutamate. *Curr Top Behav Neurosci*. 2012;12:189-207.

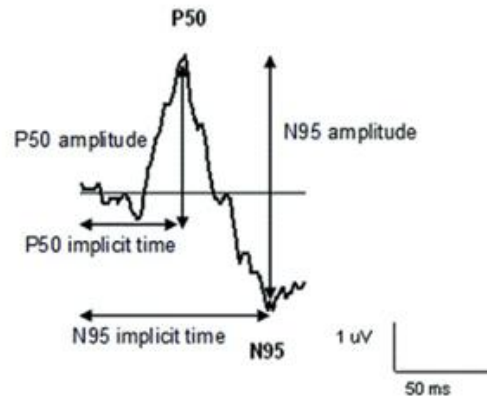


## PARTIE V : ANNEXE

### L'Électrorétinogramme

#### Pattern électrorétinogramme (PERG)

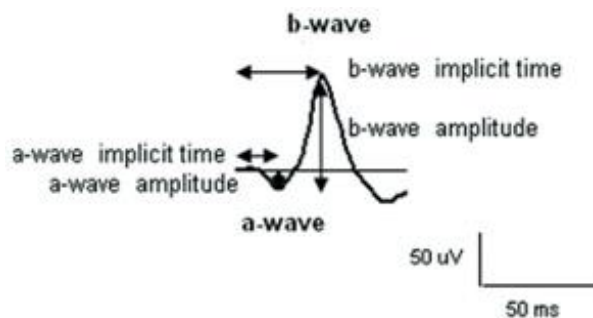
Le PERG mesure des propriétés de l'aire maculaire et des cellules ganglionnaires de la rétine centrale plus spécifiquement.



**Figure 2 :** Exemple d'un tracé obtenu au pattern ERG. On retrouve deux composantes : une mesure électropositive P50, suivie d'une mesure électronégative N95. L'amplitude est mesurée en microvolts et la latence en millisecondes. (Tiré et modifié de (82))

#### Flash électrorétinogramme (fERG)

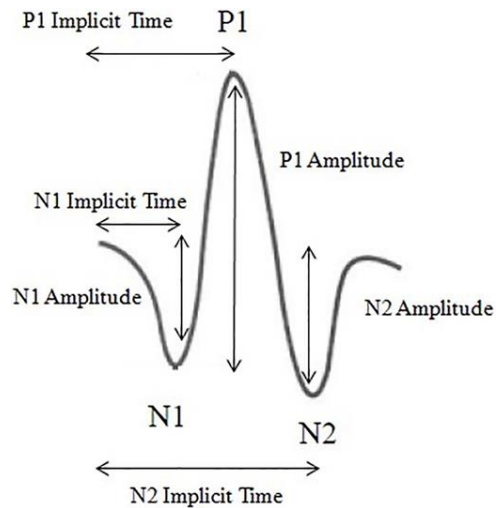
Le fERG permet de mesurer le fonctionnement de la neurorétine, notamment au niveau des bâtonnets, des cônes et des cellules bipolaires, en condition photopique ou scotopique.



**Figure 3 :** Les mesures obtenues sont la mesure électronégative, l'onde a, suivie de la mesure électropositive l'onde b. L'amplitude est mesurée en microvolts et la latence en millisecondes (Tiré et modifié de (82))

### Multifocal électrorétinogramme (mfERG)

Le mfERG permet de mesurer le fonctionnement de zones concentriques autour de l'aire fovéolaire et couvrant le pôle postérieur. Il permet donc d'évaluer le fonctionnement du système central des cônes et plus particulièrement sur l'aire maculaire. Les différents tracés sont répartis de manière concentrique en cinq régions rétiniennes :  $< 2^\circ$ , entre  $2-5^\circ$ , entre  $5-10^\circ$ , entre  $10-15^\circ$  et  $>15^\circ$ .



**Figure 4 :** Exemple d'un tracé obtenu à l'ERG multifocal, composée de trois éléments : N1, P1 et N2. L'amplitude est mesurée en microvolts et la latence en millisecondes. (Tiré de (83))

**VU**

NANCY, le **03 septembre 2020**

Le Président de Thèse

**Professeur Raymund SCHWAN**

NANCY, le **07 septembre 2020**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur Marc BRAUN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **11352C**

NANCY, le **11 septembre 2020**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

---

## **RÉSUMÉ DE LA THÈSE**

Dans une première partie, il est présenté les connaissances actuelles concernant la consommation de cannabis sur le plan épidémiologique, sur son mode d'action et son influence sur la neurotransmission. Il y est décrit, en s'appuyant sur la littérature, les troubles cognitifs retrouvés chez les consommateurs de cannabis.

La partie suivante est constituée de l'article intitulé : « Cognitive impairments in regular cannabis users ». Il y est présenté les résultats des tests neurocognitifs de la cohorte CAUSAMAP. Les résultats de cette étude mettent en évidence une altération de l'attention divisée chez les consommateurs de cannabis par rapport au sujet sain, indépendamment du niveau d'étude. Une altération significative de l'attention soutenue avec une composante de la mémoire de travail est retrouvée uniquement chez les consommateurs réguliers de cannabis ayant réalisé moins de 12 années de scolarité. Il est possible que les performances du test Rapid Visual Information Processing aient été influencées par le niveau d'éducation chez les consommateurs réguliers de cannabis.

La troisième partie, de discussion, permet une ouverture sur les troubles cognitifs en psychiatrie et l'enjeu, en termes de prévention, d'une détection. Une dynamique contemporaine de recherches s'intéresse au rôle de la rétine comme voie d'accès intermédiaire au système nerveux central.

---

**TITRE EN ANGLAIS** : Cognitive impairments in regular cannabis users

---

**THÈSE** : MÉDECINE SPECIALISEE - PSYCHIATRIE - ANNÉE 2020

---

**MOTS CLEFS** : Neuropsychologie, troubles cognitifs, cannabis, niveau d'éducation

---

**INTITULE ET ADRESSE**

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**

**Faculté de médecine de Nancy**

9, avenue de la Forêt de Haye BP20199

54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY

---