



HAL
open science

Les liens de causalité entre la consommation de cannabis et la schizophrénie

Camille Boulay

► **To cite this version:**

Camille Boulay. Les liens de causalité entre la consommation de cannabis et la schizophrénie. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02436950

HAL Id: dumas-02436950

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02436950>

Submitted on 13 Jan 2020

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.

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE
UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2019

N°

THESE

**pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 13 septembre 2019

par

BOULAY Camille

Née le 8 novembre 1992 à Rouen

***Les liens de causalité entre la consommation de
cannabis et la schizophrénie.***

Président du jury : Mr Jean COSTENTIN, *Professeur émérite*

Membres du jury : Mr Michel GUERBET, *Directeur de la section
pharmacie, Professeur de toxicologie*

Mme Hélène DEFAY-GOETZ, *Psychiatre*

Mme Maryvonne LE FLOC'H, *Docteur en
pharmacie*

Remerciements

A Monsieur le Professeur Jean Costentin,

Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail. Merci d'avoir pris le temps de me relire et de me conseiller. J'ai suivi vos enseignements en quatrième année sur les toxicomanies et les addictions et ce sont eux qui m'ont donnés envie de traiter ce sujet.

A Monsieur le Professeur Michel Guerbet,

Je vous remercie d'avoir accepté de prendre part à mon jury de thèse. Merci également pour les enseignements dispensés pendant mon cursus.

A Madame le Docteur Defay-Goetz,

Merci d'avoir eu la gentillesse de faire partie de ce jury, ainsi que pour votre aide précieuse et vos conseils. Je vous remercie de m'avoir laissé consulter tous ces dossiers, sans vous la quatrième partie de ce travail n'aurait pas vu le jour, je vous en suis reconnaissante.

A Madame Maryvonne Le Floc'h,

Merci de m'avoir accueillie dans votre officine pour mon stage de fin d'études. Au cours de celui-ci, j'ai acquis de nombreux savoirs tant au niveau pharmaceutique que relationnel. J'ai gagné en confiance et je mets en application ce que j'ai appris dans votre officine pour devenir le pharmacien que je suis aujourd'hui. Votre présence pour ce grand jour est une évidence.

A Madame Bibaut Emmanuelle,

Merci pour votre patience et vos recherches de dossiers, vous avez contribué à la réussite de cette thèse.

A Monsieur le Docteur Fabien Lamoureux,

Merci de m'avoir donné l'idée d'effectuer une étude pour compléter ce travail et merci de m'avoir aidée à contacter le Docteur Defay-Goetz.

A Théo,

Pour ces dix années à tes côtés et celles à venir. Merci pour ton soutien, ton amour et ta patience pendant mes années à la fac. Pour les longues soirées de révisions avec la lumière allumée dans notre studio, pour ton programme de révisions qui a très certainement sauvé ma deuxième année. Merci d'être là. Je t'aime.

A mes parents et à mon petit frère, Thibaut,

Merci pour votre soutien sans faille pendant mes études et depuis toujours. Vous avez toujours cru en moi et j'ai toujours pu compter sur vous dans les bons et les mauvais moments. Papa, merci de m'avoir accompagnée à toutes les sorties champignons pour mes TP. Maman, merci d'avoir relu mon travail. C'est grâce à vous si je suis devenue ce que je suis aujourd'hui et je vous en serai éternellement reconnaissante.

A ma famille,

Mes grands-pères, mes oncles et tantes, mes cousins et cousines, merci pour tous ces bons moments passés en famille et ceux à venir. J'ai toujours eu votre soutien et votre appuie et je vous en remercie. Et je peux enfin vous le dire...ma thèse est terminée !

A mes grands-mères et mes arrières-grands-parents,

J'espère vous rendre fiers.

A ma belle-famille,

Nicole, Rémy, Lisa et Antoine, merci de m'avoir si bien intégrée, merci pour votre gentillesse et votre soutien depuis toutes ces années. Nicole, merci encore pour la relecture et la correction.

A mes meilleures amies,

Lucie, ma Miou-Miou, je pourrai te dire tant de choses mais tu sais déjà tout. Merci pour ton soutien et ta présence depuis toutes ces années, j'ai toujours pu compter sur toi. L'avenir est à nous !

Mathilde, ma Crispy, tu te rends compte ça fait seize ans qu'on se connaît et depuis toutes ces années tu as toujours été là. On a partagé tellement de choses, je serai toujours là.

Vous êtes géniales les filles !

A mes amis,

Ceux du lycée et ceux que j'ai connus par la suite : Nadège, Eloi, Ghislain, Lucie L., Simon, Charlène, Jessica, Benjamin, Jean-Baptiste, Cyrielle, Charline et Florian (merci de m'avoir donné la plus belle des filleuls), Nicolas, Justine, Olivier, Aude, Julien, Marco, à ceux que je n'ai pas cités : merci d'être présents depuis tout ce temps et pour les supers moments qu'on a passés ensemble.

A mes amis de la fac,

Justine, Alicia, Claire, Lucille, Eva, Anne (mon binôme de TP) : j'ai eu la chance de faire votre connaissance, vous êtes devenues bien plus que des camarades de promotion. Mais aussi à Clémence, Clara, Agathe et toutes les autres personnes que je n'ai pas cités : à toutes ces années sur les bancs de la fac, à notre soutien mutuel pendant les périodes de révisions et en attendant les résultats... nous pouvons le dire haut et fort : nous sommes pharmaciens !

A l'équipe de la Pharmacie du Chant des Oiseaux de Grand-Quevilly,

Madame Venard, Aurélie, Christine, Gwendoline, Adeline : merci de m'avoir accueillie pour mon premier stage en officine et de m'avoir donné ma chance en tant qu'étudiante par la

suite. Vous avez toutes été bienveillantes envers moi et cette expérience a confirmé mon choix de travailler en officine.

A l'équipe de la Pharmacie du Jardin des Plantes de Sotteville-lès-Rouen,

Madame Le Floch, Marie-Anne, Isabelle, Martine, Stéphanie, Adeline, Manon, Agnès : je n'aurai pas pu rêver mieux pour mon stage de sixième année. Merci de m'avoir si bien intégrée à votre équipe et de m'avoir appris tant de choses.

A l'équipe de la Pharmacie Normande d'Elbeuf,

Madame Cagnion, Agnès, Alexia, Julie, Margot, Adeline : je n'ai passé que quelques mois avec vous mais cela a été une bonne expérience pour moi en tant que jeune diplômée, merci pour votre gentillesse.

A Marine, de la Pharmacie Saint-Germain de Louviers,

Merci pour ta gentillesse et ta compréhension pendant le mois de remplacement que j'ai passé à tes côtés, tu a été une super collègue pour moi.

Et enfin, à l'équipe de la Pharmacie Duprey, de Sotteville-lès-Rouen,

Madame Christelle Duprey, Quentin, Emilie, Sabrina, Kenza : je vous remercie pour votre accueil au sein de l'équipe et de votre bienveillance envers moi. C'est un véritable plaisir de travailler avec vous.

A tous ceux que j'ai oubliés,

D'avoir participé de près comme de loin à cette thèse.

« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN :

Professeur Pierre FREGER

ASSESEURS :

Professeur Michel GUERBET

Professeur Benoit VEBER

Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition

Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie

Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François MUIR (<i>surnombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive

Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>surnombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	HCN	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail

Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie

Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
-----------------------------------	----------------------

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Sophie MOHAMED	Chimie Organique
---------------------------	------------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine Générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Marianne **LAINÉ** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahi ADRIOUCH	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Inserm U 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

CB - Centre Henri Becquerel

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

HB - Hôpital de BOIS-GUILLAUME

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

SJ - Saint Julien Rouen

TABLE DES MATIÈRES

Liste des tableaux	20
Liste des figures	22
Abréviations	23
Glossaire.....	24
Introduction	26
1. Epidémiologie de la consommation de cannabis et de la schizophrénie :.....	28
1.1 La consommation de cannabis :	28
1.1.1 En France :	28
1.1.1.1 Chez les adolescents :.....	28
1.1.1.2 Chez les adultes :.....	32
1.1.2 La consommation de cannabis dans le reste du monde :	34
1.1.3 La dépendance :.....	38
1.2 La schizophrénie :	41
1.2.1 Facteurs environnementaux :	41
1.2.2 Les chiffres de la schizophrénie :.....	42
1.3 La consommation de cannabis chez les schizophrènes :.....	43
1.3.1 La consommation précoce de cannabis :.....	43
1.3.2 Les troubles de la consommation de cannabis:	44
1.3.3 L'impact de la consommation de cannabis sur la pathologie :.....	47
2. Aspects cliniques :.....	51
2.1 Rappel sur le cannabis :.....	51
2.1.1 La plante :	51
2.1.1.1 Rappel anatomique et généralités :.....	51

2.1.1.2 Les substances actives :	52
2.1.1.3 La culture :	54
2.1.2 Les modes de consommation :	56
2.2 Les effets du cannabis sur l'organisme :	60
2.2.1 Activité pharmacologique du cannabis :	60
2.2.1.1 Résorption :	60
2.2.1.2 Distribution :	60
2.2.1.3 Métabolisme :	61
2.2.1.4 Elimination :	61
2.2.2 Les différentes manifestations associées à la consommation de cannabis :	63
2.2.2.1 Manifestations physiques :	63
2.2.2.2 Manifestations psychomimétiques :	65
2.2.2.3 Manifestations neuro-cognitives :	67
2.2.3 Les signes de dépendance au cannabis :	68
2.2.4 La psychose cannabique :	70
2.3 La schizophrénie :	71
2.3.1 Les éléments clés des troubles psychotiques :	71
2.3.2 Le diagnostic :	73
2.3.3 Les formes cliniques :	75
2.3.4 Prise en charge :	78
2.3.4.1 Episode psychotique aigu :	78
2.3.4.2 Traitement au long cours :	79
3. Neurobiologie :	89
3.1 Le système endocannabinoïde :	89
3.1.1 Les récepteurs aux endocannabinoïdes :	89

3.1.2 Les substances endocannabinoïdes :	91
3.1.3 Mécanisme d'action et rôle du système endocannabinoïde :	93
3.2 Les effets du cannabis sur le système nerveux :	96
3.2.1 Interactions avec les différents neurotransmetteurs :	96
3.2.2 Effets du THC sur le circuit de récompense :	100
3.2.3 Effet du THC sur la maturation cérébrale :	102
3.3 Vulnérabilité des patients schizophrènes aux effets du cannabis :	102
3.3.1 Génétique et addiction :	102
3.3.2 Génétique et schizophrénie :	103
3.3.3 Anomalies neurodéveloppementales chez les schizophrènes :	105
4. Etude cas-témoin au Centre Hospitalier du Rouvray :	108
4.1 Présentation de l'étude :	108
4.2 Résultats :	109
4.3 Interprétation des résultats :	111
Conclusion.....	114
Annexes	115
Bibliographie.....	128

Liste des tableaux

Tableau I : Evolution de l'expérimentation et de l'usage régulier de cannabis à 17 ans

Tableau II : Âge de l'expérimentation de cannabis chez les garçons et les filles de 17 ans

Tableau III : Usage actuel de cannabis selon le diplôme

Tableau IV : Usage actuel de cannabis selon le statut d'activité

Tableau V : Prévalence de la consommation de cannabis en 2015 aux Etats-Unis

Tableau VI : Prévalence de la consommation de cannabis en 2016 aux Etats-Unis

Tableau VII : Prévalence de la consommation de cannabis en 2017 aux Etats-Unis

Tableau VIII : Fréquence de l'abus et de la dépendance au cannabis chez les patients schizophrènes

Tableau IX : Les quatre principales dimensions de la schizophrénie

Tableau X : Description des symptômes de la schizophrénie et évaluation de la spécificité diagnostique, de la sensibilité aux traitements et de la valeur pronostique

Tableau XI : Traitements médicamenteux de l'épisode psychotique aigu : molécules et fourchettes posologiques

Tableau XII : Traitements médicamenteux préventifs des rechutes

Tableau XIII : Principaux antipsychotiques de première génération

Tableau XIV : Caractéristiques pharmacocinétiques et taux d'occupation des récepteurs D₂ des antipsychotiques de seconde génération

Tableau XV : Antipsychotiques de seconde génération

Tableau XVI : Proportion d'hommes et de femmes

Tableau XVII : Proportion par tranches d'âge

Tableau XVIII : Proportion par durée de séjour

Tableau XIX : Proportion du nombre d'hospitalisations sur une année

Tableau XX : Nombre de personnes testées positives au dépistage de THC au cours de l'hospitalisation

Tableau XXI : Proportion de personnes présentant une addiction à d'autres substances que le cannabis

Tableau XXII : Nombre de molécules différentes dans le traitement, groupe cas et groupe témoin

Tableau XXIII : Nombre de neuroleptiques prescrits par rapport aux groupes cas et témoin

Liste des figures

Figure 1 : Pourcentage de la prévalence de consommation de cannabis chez les jeunes adultes (15-34 ans) au cours de l'année écoulée

Figure 2 : Cannabis sativa L.

Figure 3 : Delta (9-11) Tétrahydrocannabinol

Figure 4 : Cannabinol

Figure 5 : Cannabidiol

Figure 6 : Evolution des teneurs moyennes dans les échantillons d'herbe

Figure 7 : Evolution des teneurs moyennes dans les échantillons de résine de cannabis

Figure 8 : Les différentes voies métaboliques du delta9-tétrahydrocannabinol

Figure 9 : Exemple d'activation des récepteurs couplés aux protéines G

Figure 10 : Anandamide

Figure 11 : Acide arachidonique

Figure 12 : 2-Arachinoylglycérol

Figure 13 : Endocannabinoid signaling in the brain

Figure 14 : Circuit de récompense

Abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

CAST : Cannabis abuse screening test

CBD : Cannabidiol

CBN : Cannabinol

CHSR : Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CIM 10 : Classification internationale des maladies 10^{ème} édition

CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée

CRF : Corticotrophin releasing factor

DSM V : Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5^{ème} édition

ESCAPAD : Enquête sur la santé et les consommations lors de l'appel de préparation à la défense

ESPAD : European school project on alcohol and other drugs

FSCr : Flux sanguin cérébral régional

INPES : Institut national de prévention et d'éducation pour la santé

IPSC : Inhibitory postsynaptic current

IRM : Imagerie par résonance magnétique

JDC : Journée défense et citoyenneté

NESARC : National epidemiological survey on alcohol and related conditions

NHSDA : National household surveys on drug abuse

NLAES : National longitudinal alcohol epidemiologic survey

NSDUH : National survey on drug use and health

OEDT : Observatoire européen des drogues et des toxicomanies

OFDT : Observatoire français des drogues et des toxicomanies

THC : Tétrahydrocannabinol

Glossaire

Agranulocytose : absence totale de polynucléaires neutrophiles circulants (PNN < 500/mm³)

Akathisie : impression subjective d'agitation interne, ou d'impatience, avec un désir de réaliser certains mouvements

Allèles : différentes versions d'un même gène

Alogie : appauvrissement de la pensée perceptible à travers le discours et le langage

Anhédonie : perte de la capacité à ressentir le plaisir

Anosognosie : absence de la prise de conscience des troubles

Aphasie : difficulté à trouver ses mots voire une incapacité à s'exprimer

Apragmatisme : incapacité à entreprendre des actions

Biotope : milieu de vie délimité géographiquement dans lequel les conditions écologiques sont homogènes

Catatonie : état de passivité, d'inertie motrice et psychique, alternant souvent avec des états d'excitation

Craving : besoin irrépressible de consommation d'une substance psychoactive et sa recherche compulsive

Cryptogamique : maladie causée par un champignon

Dioïque : qui ne porte qu'un type de gamète mâle ou femelle

Dysphonie : altération de la voix

Etamines : unité de l'appareil reproducteur mâle chez les plantes à fleurs

Haplotype : groupe d'allèles de différents loci situés sur un même chromosome

Herbacée : plante vivace annuelle ou bisannuelle qui n'a pas de tige ligneuse persistante au-dessus du sol

Insight : niveau de conscience du trouble

Limbe : partie d'une feuille de végétal située à l'extrémité du pétiole

Médiane : valeur x qui permet de couper l'ensemble des valeurs en deux parties égales avec d'un côté les valeurs inférieures ou égales à x et de l'autre les valeurs supérieures ou égales à x

Odd ratio : mesure exprimant le degré de dépendance entre les variables aléatoires qualitatives

Pétiole : partie foliaire reliant le limbe à la tige

Pistil : appareil reproducteur femelle des fleurs

Prévalence : rapport du nombre de cas d'un trouble morbide à l'effectif total d'une population à un moment ou pendant une période donnés

Prodrome : symptôme avant-coureur d'une maladie

Prosodie : ensemble des modifications de la voix qui permet de renforcer le contenu d'un discours

Stéatose hépatique : excès de graisse dans le foie

Syncinésie : contractions involontaires d'un ou plusieurs muscles alors qu'un mouvement actif ou réflexe a lieu dans une autre partie du corps

Transmission mendélienne : transmission d'une maladie due à une mutation d'un seul gène

Variance : mesure de la dispersion des valeurs d'un échantillon

Introduction

« J'avais vu dans le hachisch, ou plutôt dans son action sur les facultés morales, un moyen puissant, unique, d'exploration en matière de pathogénie mentale ; je m'étais persuadé que par elle on devait pouvoir être initié aux mystères de l'aliénation... » ⁽¹⁾. Ainsi parle Jacques Joseph Moreau en 1845, dans son ouvrage « Du hachisch et de l'aliénation mentale » de son expérience personnelle avec le cannabis, qu'il consommait à l'époque sous la forme de dawamesk (une pâte verdâtre à base de résine de cannabis mélangée à un corps gras, à du miel et à des pistaches). Il décrit notamment les effets sur le corps et l'esprit de cette drogue lors de séances expérimentales organisées dans le Club des Hachichins (club fondé par Moreau de Tours lui même et fréquenté par des artistes de l'époque tels que : Eugène Delacroix ou encore Charles Baudelaire). Le psychiatre fait le rapprochement entre les effets sur les facultés mentales du cannabis et les symptômes présents chez les gens que l'on qualifiait de « fous » à cette époque.

De nos jours, le cannabis est la drogue la plus consommée en France. 1,4 millions de personnes sont des consommateurs réguliers et 700 000 autres sont des consommateurs quotidiens. Ces chiffres sont en constante augmentation depuis plusieurs décennies et l'on constate que l'expérimentation commence de plus en plus tôt. De nombreuses études tendent à mettre en évidence une diminution des fonctions cognitives lorsque la consommation est précoce (entre 12 et 24 ans), surtout si celle-ci est importante avant la fin de la maturation cérébrale. Nous savons aujourd'hui que le cannabis, lorsqu'il est consommé régulièrement, pourrait être responsable de l'aggravation de certaines maladies psychiatriques voire même un élément révélateur d'une pathologie sous-jacente.

Beaucoup d'hypothèses sont émises à propos du lien entre la consommation de cannabis et la schizophrénie mais cependant, son rôle causal fait encore l'objet de controverses. Il semblerait pourtant que cela en favorise la survenue ⁽²⁾. Nous verrons dans une première partie l'épidémiologie de la consommation de cannabis en France ainsi que dans les pays voisins. De même que, la situation actuelle concernant la schizophrénie sera étudiée (le nombre de patients schizophrènes a-t-il connu la même évolution que celle de la consommation de cannabis ?). La consommation de cannabis chez les patients schizophrènes sera aussi analysée. Pour mieux

comprendre les effets de cette drogue sur l'organisme, nous en évoquerons dans un deuxième temps les conséquences sur notre organisme et nous étudierons les symptômes, le diagnostic et les traitements de la schizophrénie. Dans la troisième partie, nous étudierons le système endocannabinoïde et les effets du THC sur celui-ci. Et enfin, pour conclure ce travail, sera présentée une étude cas-témoin menée au Centre Hospitalier de Saint-Etienne-Du-Rouvray afin de comparer différents paramètres chez des patients schizophrènes qui consomment du cannabis , ainsi que chez des patients non-consommateurs.

1. Epidémiologie de la consommation de cannabis et de la schizophrénie :

1.1 La consommation de cannabis :

1.1.1 En France :

1.1.1.1 Chez les adolescents :

Le cannabis est la première substance illicite que peuvent consommer les adolescents. Elle est la conséquence de la facilité avec laquelle on peut se la procurer, que ce soit à la sortie des collèges/lycées, dans la rue ou chez soi en pratiquant l'auto culture.

La France est le premier pays consommateur en Europe, la consommation a doublé entre les années 1990 et les années 2000. Pour connaître la consommation de cannabis des jeunes de 17 ans, l'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (OFDT) interroge les jeunes Français lors de la Journée Défense et Citoyenneté (JDC) en relation avec la Direction du service national et de la jeunesse. Les questions de cette Enquête sur la Santé et les Consommations lors de l'Appel de Préparation à la Défense (ESCAPAD) portent sur leur santé ainsi que sur leur consommation de drogues (alcool, tabac, cannabis, etc). L'enquête ESCAPAD a lieu tous les 3 ans; la dernière ayant été publiée en 2017 ⁽³⁾. Nous analyserons les résultats de ces enquêtes ultérieurement.

Nous allons nous intéresser tout d'abord aux facteurs favorisant la consommation de cannabis chez les jeunes. Certains sont liés à la personnalité, chez des jeunes qui sont à la recherche de sensation. L'étude de Crowley et al. montre que les adolescents ayant des troubles de la conduite (démêlés avec la police) présentent une dépendance au cannabis pour 80% d'entre eux. Parmi eux, 2 sur 3 présentent des symptômes de sevrage ⁽⁴⁾. Les problèmes de conduites sont d'importantes causes d'initiation précoce à la consommation de cannabis; cela étant plus marquée chez les filles que chez les garçons (Pedersen ⁽⁵⁾). En Nouvelle Zélande, Ferguson et al. ont estimé que les enfants présentant des troubles de la conduite ont 2,1 à 2,7 fois plus de risques de consommer de manière précoce du cannabis comparativement à des enfants qui ne présenteraient pas ces troubles ⁽⁴⁾. Les traits « désinhibition » et « recherche de sensation » sont considérés comme des facteurs de risque de consommation de cannabis.

Des travaux sur les effets épigénétiques (changement dans l'activité des gènes) du THC, ont montré qu'il diminuait l'expression du gène codant le récepteur D₂ de la dopamine en provoquant la méthylation d'histones (protéines localisées dans le noyau cellulaire). Les enfants dont les parents ont consommé du cannabis avant leur procréation, voient le nombre de récepteurs D₂ diminuer dans leur noyau accumbens. Ainsi, ces individus intensifient la transmission dopaminergique dans leur noyau accumbens pour stimuler leurs récepteurs D₂ raréfiés afin d'éprouver du plaisir. Pour cela, ils font appel à des doses répétées et élevées de drogues ⁽⁶⁾⁽⁷⁾.

La précocité des consommations de cannabis est préoccupante dans la mesure où plus le sujet est exposé tôt au cannabis, plus les conduites à risque et les problèmes qui y sont associés sont importants. L'effet psychotrope du cannabis est plus nocif chez les jeunes, leur système neurobiologique étant plus fragile, cela peut engendrer une perturbation du sujet avec son environnement et son entourage.

Chez les adolescents, la recherche d'ivresse est très fréquente : à cet âge les sujets cherchent à repousser leurs limites. La recherche d'ivresse cannabique met en évidence un attrait pour la perte de contrôle de soi, mais aussi, une absence de contrôle de la consommation. Les adolescents ayant des conduites marquées par une impulsivité et une recherche de sensation présenteraient une fréquence de consommation de cannabis plus soutenue selon Chabrol et al ⁽⁸⁾, ce qui peut entraîner des niveaux de consommation plus élevés et un risque plus marqué de mésusage par la suite. Les facteurs susceptibles de favoriser ultérieurement une consommation régulière sont les problèmes familiaux, scolaires ainsi que l'incapacité à gérer le stress ⁽⁹⁾.

Analyse des enquêtes ESCAPAD : la première enquête date de 2000 et elle a été suivie d'autres enquêtes à des intervalles de 3 ans. Il s'agit d'une enquête approfondie sur les produits utilisés et leur mode de consommation par des jeunes de 17 ans. Dans le tableau ci-dessous, nous allons voir l'évolution du nombre d'expérimentateurs de cannabis ainsi que l'évolution du nombre de consommateurs réguliers (c'est à dire au moins 10 usages par mois) :

Tableau I : Evolution de l'expérimentation et de l'usage régulier de cannabis à 17 ans, selon Enquêtes ESCAPAD (OFDT).

	Expérimentation garçons (%)	Expérimentation filles (%)	Usage régulier garçons (%)	Usage régulier filles (%)
2000	50,1	40,9	6,5	2,6
2002	58,3	48,9	11,2	4,4
2003	56,2	49,7	9	4,2
2005	53,1	45,5	15	6,3
2008	46,3	37,9	10,7	3,9
2011	44	38,9	9,5	3,4
2014	49,8	45,8	12,5	5,8
2017	41,8	36,3	9,7	4,5

Ce tableau, témoigne de la large diffusion du cannabis chez les jeunes. Le pourcentage d'expérimentations n'a pas cessé d'augmenter depuis le début de cette enquête en 2000, on remarque une baisse en 2008 mais qui n'a toutefois pas duré. La bonne surprise de l'enquête ESCAPAD de 2017 est que le nombre de jeunes ayant expérimenté le cannabis a baissé par rapport aux années précédentes, pour atteindre le plus faible pourcentage depuis le début des investigations menées lors de la journée d'appel. Quant aux usagers réguliers de cannabis, les derniers résultats montrent une baisse du nombre de jeunes de 17 ans qui le consomment au moins 10 fois au cours du mois. Pour ces deux types d'usage, les garçons consomment plus que les filles de manière générale.

Dans les questionnaires qui sont remis aux jeunes pour ces enquêtes, une question porte sur la première expérimentation du cannabis. Ce chiffre est assez stable depuis le début des investigations, sur les 8 enquêtes l'âge moyen de la première consommation de cannabis est de 15,2 ans (garçons et filles confondus, à noter que l'âge de la première expérimentation chez les garçons est plus précoce que chez les filles). Le tableau suivant (tableau II), présente l'évolution des âges de la première consommation de cannabis chez les jeunes.

Tableau II : âge de l'expérimentation de cannabis chez les garçons et les filles de 17 ans, selon enquêtes ESCAPAD.

Enquête ESCAPAD (année)	Âge expérimentation garçons/filles (années)
2000	15,3
2002	15,2
2003	15,2
2005	15
2008	15,2
2011	15,3
2014	15,2
2017	15,3

Le cannabis est une drogue facilement accessible et c'est pour cela qu'elle est si répandue chez les jeunes. Certaines enquêtes ESCAPAD, traitent du mode d'approvisionnement des jeunes : en 2005, 68% des personnes interrogées déclaraient avoir eu du cannabis « gratuitement » par le biais de « dons » par des proches, 42% des jeunes en achètent et 9% en cultivent chez eux ⁽¹⁰⁾. En 2017, une majorité des jeunes consomment du cannabis sans avoir à l'acheter (68%), 54,4% en achètent à des amis ou des proches, 37,5% l'achètent à un revendeur habituel et 4,9% en cultivent personnellement ⁽¹¹⁾.

Il existe un outil mis au point par l'OFDT en 2002 qui permet d'évaluer la consommation de cannabis chez les adolescents et les jeunes adultes : il s'agit du questionnaire CAST (Cannabis Abuse Screening Test). Celui-ci comporte 6 items qui interrogent le sujet sur son usage et sur les problèmes qu'il a pu rencontrer du fait de la consommation de cannabis durant les 12 derniers mois. Le CAST a été utilisé pour la première fois lors de l'enquête ESCAPAD de 2002, il a été depuis lors, validé pour être utilisé en population générale. Pour calculer un score, les différentes réponses sont cotées de 0 à 4, le résultat peut donc varier de 0 à 24. On considère qu'un usager est sans risque lorsque le résultat obtenu est inférieur à 3; pour ceux dont le score est égal à 3 et inférieur à 7 on estime que le risque est faible; pour les sujets dont le résultat final est supérieur ou égal à 7 ils présentent un risque élevé de dépendance ⁽¹²⁾. Le questionnaire CAST est présenté en annexe 1.

1.1.1.2 Chez les adultes :

Le cannabis est la substance illicite la plus consommée en France. L'institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES) réalise depuis 1992 une enquête intitulée « Baromètre santé » auprès des Français afin de connaître leurs opinions, leurs comportements et leurs connaissances en matière de santé.

En 2016, cette enquête portait sur l'usage de cannabis au sein de la population adulte. Les résultats sont les suivants ⁽¹³⁾ : 42% des adultes âgés de 18 à 64 ans ont déclaré avoir déjà consommé du cannabis au cours de leur vie. Chez les plus âgés, il s'agit sans doute d'une consommation ancienne. Les hommes sont plus nombreux à avoir expérimenté le cannabis puisqu'ils sont 51% contre 34% de femmes. Lors de cette enquête, les sujets ont aussi été interrogés sur l'usage actuel et cela représente 11% des 18-64 ans (avec 15% d'hommes et 7% de femmes). L'âge du premier usage de cannabis se situe entre 15 et 25 ans (comme nous avons pu le voir avec les enquêtes ESCAPAD précédemment). La proportion d'expérimentateurs est maximale entre 16 et 34 ans. Chez les personnes âgées de 18 à 25 ans, 28% sont concernées par la consommation de cannabis dite « actuelle » avec toujours une plus forte proportion d'hommes (35% d'hommes et 21% de femmes). Ce pourcentage diminue fortement avec l'âge puisque l'enquête montre que la consommation actuelle de cannabis touche 2% des plus de 55 ans. Elle est stable par rapport à 2014 (année du dernier Baromètre santé interrogeant sur les addictions) alors que de 2010 à 2014 la proportion de consommation actuelle avait augmenté passant de 8% à 11%.

Ce Baromètre santé de l'INPES s'intéresse aussi aux profils des personnes interrogées. Les adultes ayant un diplôme au moins du niveau baccalauréat et des revenus appartenant au troisième tercile (plus haute tranche de revenus) sont plus nombreux à expérimenter le cannabis. L'usage au cours de l'année concerne quant à lui, surtout les étudiants et les actifs au chômage.

Tableau III : Usage actuel du cannabis selon le diplôme, d'après Baromètre santé 2016.

	Tranche d'âge	2016	2014	2005
Diplôme < BAC	18-34 ans	25 %	23 %	17 %
	18-64 ans	10 %	9 %	6 %
Diplôme > BAC	18-34 ans	20 %	22 %	16 %
	18-64 ans	12 %	12 %	9 %

Dans le tableau précédent (tableau III) figure les pourcentages de consommation actuelle de cannabis en fonction de la tranche d'âge et du diplôme au cours de trois enquêtes « Baromètre santé ». On y remarque que la consommation n'a cessé d'augmenter et que les 18-34 ans ayant un diplôme « inférieur » au baccalauréat sont plus nombreux à consommer du cannabis.

Tableau IV : Usage actuel de cannabis selon le statut d'activité, d'après Baromètre santé 2016.

	Tranche d'âge	2016	2014	2005
Actifs occupés	18-34 ans	18 %	19 %	14 %
	18-64 ans	9 %	9 %	6 %
Chômeurs	18-34 ans	29 %	21 %	19 %
	18-64 ans	19 %	16 %	12 %
Etudiants	18-34 ans	28 %	33 %	23 %

Le tableau IV montre la proportion de personnes consommant du cannabis en fonction de leur activité. Les 18-34 ans consomment plus de cannabis que la tranche d'âge des 18-64 ans. Les étudiants et les personnes au chômage font, le plus grand usage de cannabis. En 2016 et pour la première fois, depuis le début du Baromètre santé, les chômeurs sont plus nombreux que les étudiants.

Le baromètre santé de 2018 devrait paraître au cours de l'année 2019.

Le niveau d'usage élevé de cannabis en France peut s'expliquer en partie par la proximité avec les pays producteurs comme le Maroc par exemple. Avec l'augmentation de la demande, on constate l'augmentation des saisies et des plants, ce qui montre que la culture sur le territoire augmente également. De plus, l'herbe est perçue comme un produit plus « naturel » que la résine à laquelle est associée diverses substances. Une augmentation de la teneur en tétrahydrocannabinol (THC) a été constatée depuis plusieurs années (ce point sera développé dans la partie 2). Enfin, une des causes pour laquelle la consommation de cannabis en France est si répandue est que la représentation de la dangerosité de cette drogue s'estompe contre toute vraisemblance avec le temps contrairement aux autres substances comme la cocaïne ou l'héroïne.

Chez les adultes, la consommation de cannabis s'inscrit autour de pratiques sociales différentes de celles des adolescents. Pour la population adulte, cette consommation est motivée par les effets euphorisants que le cannabis procure : la dimension conviviale, la modification de l'état de conscience, un soulagement du stress dû au travail, une aide à la relaxation, l'aide au sommeil ⁽¹⁴⁾. Une consommation excessive de cannabis s'observe chez des adultes qui recherchent des sensations. Ces personnes cumulent plusieurs « problèmes », qu'ils soient d'ordre sanitaire, professionnel, ou autres. De plus, une dépression majeure est présente chez la plupart des adultes consommant le cannabis de manière excessive. Certains articles ont signalé un lien entre la fréquence de l'usage de cannabis chez des hommes et la fréquence du chômage ainsi que des comportements violents. De plus les jeux d'argent pourraient jouer un rôle important dans le renforcement d'une consommation individuelle et peuvent participer à la désociabilisation, la marginalisation et à une délinquance associée ⁽¹⁵⁾.

1.1.2 La consommation de cannabis dans le reste du monde :

La France est souvent pointée du doigt en ce qui concerne sa consommation record de cannabis (premier pays consommateur des 28 Etats membres de l'Union Européenne). Nos voisins européens ne sont cependant pas épargnés par cette drogue. L'observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT) a publié son rapport européen sur les drogues en 2018. Dans ce rapport, on retrouve le résultat de l'enquête ESPAD (European School Project on Alcohol and other Drugs), c'est une enquête menée dans 36 pays en Europe; la première fut initiée par le Conseil suédois en 1995 ⁽¹⁶⁾.

Dans son rapport de 2018, l'OEDT mentionne que le cannabis est la substance illicite la plus consommée en Europe. En effet, chez les adultes (15-64 ans), 24 millions d'individus déclarent avoir consommé du cannabis au cours de l'année (soit 7,2% de la population européenne) et 87,6 millions déclarent en avoir déjà consommé au cours de leur vie, ce qui représente 26,3% de la population. Dans la tranche d'âge des jeunes adultes (18-34 ans), 17,2 millions ont consommé du cannabis au cours de l'année (14,1%) ⁽¹⁷⁾.

Dans l'annexe 2, un tableau récapitule la prévalence de la consommation de cannabis au cours de l'année écoulée chez les jeunes adultes de 15 à 34 ans, avec une sélection de tendances dans certains pays européens et ce sur plusieurs années. On y remarque aussi l'absence de données

pour certaines années, car le pays concerné ne disposait pas d'éléments suffisants pour publier des résultats.

Dans de nombreux pays européens, on remarque une hausse générale de la consommation de cannabis chez les jeunes adultes (15-34 ans), en particulier pour la Bulgarie et la Roumanie, pays dans lesquels les taux étaient bas mais qui n'ont fait qu'augmenter ces dernières années. L'Irlande et la Finlande ont connu également une augmentation de cette consommation, les taux atteignant la moyenne de l'Union européenne (14,1%) ⁽¹⁷⁾. Quant à l'Espagne et au Royaume-Uni, après plusieurs années de baisses consécutives, les données les plus récentes montrent une stabilisation de la prévalence.

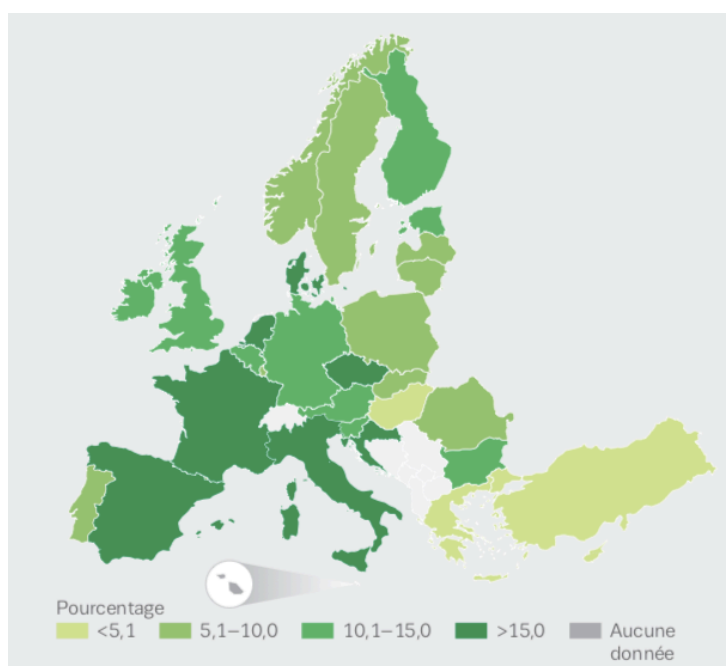


Figure 1 : Pourcentage de la prévalence de consommation de cannabis chez les jeunes adultes (15-34 ans) au cours de l'année écoulée.

Sur la figure 1, on remarque que l'Europe occidentale présente les pourcentages les plus importants, les pays du Nord et l'Europe de l'Est ont une prévalence moins importante (comprise entre 5,1 et 10%).

Dans l'annexe 3, un tableau issu du rapport européen sur les drogues de l'OEDT de 2018, regroupe les données de différents pays européens sur la prévalence de consommation de cannabis dans la population générale et dans la population scolaire. La France est en tête du classement avec 41,4% de personnes ayant consommé du cannabis au cours de leur vie (15-64

ans, enquête de 2016). Le Danemark se place derrière la France avec 38,4% de personnes de 15 à 64 ans ayant déjà consommé du cannabis au cours de leur vie, puis vient l'Italie avec 33,1%. Pour les élèves âgés de 15 à 16 ans, c'est en République Tchèque qu'on trouve le plus fort pourcentage avec 37%, vient ensuite la France avec 31% et la Bulgarie avec 27%.

Dans une étude effectuée auprès de 2 436 adolescents norvégiens âgés de 12 à 16 ans, Pedersen et al. montrent que des problèmes de conduites très précoces dans la pré-adolescence précèdent les consommations de substances psychoactives licites ou illicites, et notamment le cannabis. Elles sont souvent associées à des initiations précoces. Ces observations sont plus marquées chez les garçons que chez les filles ⁽¹⁸⁾.

Aux Etats-Unis, le cannabis est aussi la substance illicite la plus consommée par la population. La NSDUH (National Survey on Drug Use and Health), qui est l'organisme d'enquête nationale sur l'usage de drogue et la santé, a publié en 2018 l'évolution de l'usage de plusieurs drogues, et notamment du cannabis, entre 2015 et 2017 ⁽¹⁹⁾.

Tableau V : Prévalence de la consommation de cannabis en 2015 aux Etats-Unis, selon la NSDUH.

	12-17 ans	18-25 ans	26 ans et plus
Vie entière	15,7 %	52,7 %	46,0 %
Année passée	12,6 %	32,2 %	10,4 %
Mois passé	7,0 %	19,8 %	6,5 %

Tableau VI : Prévalence de la consommation de cannabis en 2016 aux Etats-Unis, selon la NSDUH.

	12-17 ans	18-25 ans	26 ans et plus
Vie entière	14,8 %	51,8 %	46,2 %
Année passée	12,0 %	33 %	11,0 %
Mois passé	6,5 %	20,8 %	7,2 %

Tableau VII : Prévalence de la consommation de cannabis en 2017, selon la NSDUH.

	12-17 ans	18-25 ans	26 ans et plus
Vie entière	15,3 %	52,7 %	47,5 %
Année passée	12,4 %	34,9 %	12,2 %
Mois passé	6,5 %	22,1 %	7,9 %

En effet, depuis la légalisation de l'usage du cannabis à des fins récréatives en 2014 dans l'Etat du Colorado, suivi depuis lors par un certain nombre d'autres Etats, nous pouvons nous interroger sur l'impact que peut avoir cette légalisation sur la consommation des Américains. Cela donnerait une idée des conséquences sur la population, puisque dans certains pays européens, dont la France, certains prônent la légalisation du cannabis.

Sur les tableaux V, VI, VII, on peut remarquer que la consommation chez les 12-17 ans est restée assez stable (avec même une diminution des chiffres entre l'année 2015 et 2017). En revanche, pour la tranches d'âge des 18-25 ans et celle des 26 ans et plus, la prévalence de la consommation de cannabis au cours de l'année et du mois passés n'a fait qu'augmenter. L'augmentation du nombre de magasins vendant du cannabis pourrait expliquer cette augmentation chez les personnes majeures, que l'on ne retrouve pas chez les 12-17 ans, puisque la vente de cannabis est « très encadrée » et que le marché parallèle connaîtrait un fort déclin depuis la légalisation dans certains Etats.

L'Université du Michigan a publié au mois de janvier 2019 une rétrospective sur l'utilisation de drogues chez les adolescents, de 1975 à 2018 intitulée *Monitoring The Future*. Cette étude s'intéresse aux adolescents de différents niveaux scolaires : *8th grade*, les élèves ont entre 13 et 14 ans (cela correspond à la dernière classe du collège dans le système scolaire américain; *10th grade*, les jeunes ont entre 15 et 16 ans et cela équivaut à la deuxième année de lycée; *12th grade*, c'est la dernière année de lycée, les élèves ont entre 17 et 18 ans. En 2018, la prévalence annuelle de consommation de cannabis pour les adolescents de 8^{ème}, 10^{ème} et 12^{ème} année était respectivement de 11%, 28% et 36%, quant à la prévalence journalière, elle était de 1%, 3% et 6% respectivement en 2018. Le cannabis est de loin la substance illicite la plus consommée par les jeunes Américains. Depuis le début de cette enquête, en 1975, la prévalence annuelle de la consommation de marijuana a atteint 51% chez les élèves de 12^{ème} année en 1979 (faisant suite à une augmentation qui a commencé dans les années 1960). La consommation de cannabis a ensuite diminué de manière régulière jusqu'à atteindre 22% en 1992, mais la prévalence a ensuite augmenté de nouveau dans les années 1990 (le maximum a été atteint en 1996 pour la 8^{ème} année, et en 1997 pour les 10^{ème} et 12^{ème} années). L'utilisation a de nouveau diminué jusqu'en 2007, pour connaître une nouvelle reprise. La consommation quotidienne de cannabis a augmenté pour ces 3 niveaux après l'année 2007 et a atteint des sommets en 2011 avec 1,3% d'adolescents en 8^{ème} année consommant tous les jours du cannabis et 6,6% pour les élèves de 12^{ème} année. Pour les personnes de 10^{ème} année, le point culminant fut atteint en 2013 avec 4% (20).

1.1.3 La dépendance :

La dépendance se définit comme un ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques par lesquels l'utilisation d'une substance psychoactive spécifique ou d'une catégorie de substances entraîne un désinvestissement progressif des autres activités ⁽²¹⁾. Selon les critères du DSM V (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders 5^{ème} édition), la dépendance à une substance est un mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance, cliniquement significative, caractérisée par la présence de deux (ou plus) des manifestations spécifiques à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois (ces manifestations seront décrites dans la deuxième partie).

Plusieurs travaux ont été menés pour faire un bilan sur l'épidémiologie de la dépendance au cannabis. Dans une étude longitudinale australienne, les auteurs ont analysé la consommation et la dépendance au cannabis dans une population d'adultes jeunes, dont l'âge moyen était de 20,7 ans. Cette étude a montré que, 59% des sujets avaient déjà consommé une fois du cannabis dans leur vie, dont 17% ayant eu une consommation hebdomadaire et 7% de personnes dépendantes (tendance que l'on retrouve plus chez les hommes que chez les femmes). 18% des personnes interrogées dans cette étude ont rapporté que leur consommation de cannabis avait des conséquences sociales ⁽²²⁾.

Dans une autre étude longitudinale, cette fois en Nouvelle-Zélande, une cohorte de 1 265 enfants a été suivie jusqu'à l'âge de 25 ans. Entre 15 et 25 ans, 76,7% d'entre eux ont consommé du cannabis durant cette période au moins une fois et 12,5% en étaient dépendants ⁽²³⁾.

Aux Etats-Unis, dans l'étude *National Household Surveys on Drug Abuse* (NHSDA), Kandel et al. ont analysé les données de trois enquêtes transversales entre 1991 et 1993 en population générale de plus de 12 ans (ce qui représente 42 862 personnes). Cette étude a montré une prévalence de 8,2% de sujets dépendants au cannabis au cours des 12 derniers mois parmi les consommateurs ⁽²⁴⁾.

Chen et al. ⁽²⁵⁾ ont comparé les données de l'étude NHSDA chez les adolescents de 12 à 17 ans et des adultes de 18 à 34 ans, consommateurs de cannabis, au cours des 12 derniers mois. Chez les adolescents, l'étude a observé une moindre fréquence de la consommation, avec cependant, des quantités de cannabis consommées plus importantes chez les adolescents que chez les adultes. Il existe une plus forte prévalence de personnes dépendantes au cannabis chez les adolescents que chez les adultes (35% contre 18%). Il se peut que cela soit lié au fait que les adolescents

recherchent des sensations plus intenses, afin de repousser leurs limites; de ce fait la consommation régulière peut entraîner à la dépendance. Dans cette étude, on compte 46,4% de garçons et 28,5% de filles chez les adolescents dépendants. Une plus forte prévalence de dépendants est remarquée chez les individus qui consomment du cannabis quotidiennement (ce qui paraît tout à fait logique). Au cours de cette même étude, les auteurs ont constaté que chez les hommes, 8,2% de ceux qui fument 2 joints par jour présentent des critères de dépendance contre 20,9% pour les hommes fumant 3 joints par jour. Chez les femmes, il y avait une augmentation importante du nombre de dépendantes dès le passage de 1 à 2 joints par jour (odd ratio = 3,70) et entre 3 à 4 joints par jour (odd ratio = 2,26).

Dans une autre étude ayant exploité les résultats de l'étude *National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey* (NLAES) aux Etats-Unis, Grant et al ⁽²⁶⁾ ont noté une prévalence d'abus et de dépendance de 23,1% à 6,3% respectivement au cours des 12 derniers mois et, là aussi, le risque de dépendance augmente avec la quantité de cannabis consommée, surtout chez les femmes :

- 2 joints par jour (odd ratio = 2,35)
- 3 joints par jour (odd ratio = 3,60)
- 4 joints par jour (odd ratio = 4,63)

Dans une autre étude, les prévalences de 1991-1992 (étude NLAES) et celles de 2001-2002 (étude NESARC : *National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions*) ont été comparées, les résultats ont montré une prévalence stable de l'usage du cannabis, environ 4%, en revanche la prévalence de l'abus et la dépendance au cannabis est passée de 1,2% à 1,5% ⁽²⁷⁾.

Une étude longitudinale effectuée en Allemagne s'est intéressée à l'évolution des consommations, d'abus et de dépendance au cannabis. Après 10 ans de suivi d'une cohorte de 3021 jeunes, âgés de 14 à 24 ans, les résultats montrent qu'environ 50% d'entre eux ont consommé du cannabis au moins une fois, dont 30% à 5 reprises ou plus. Parmi ceux qui ont fumé 5 fois ou plus, 46,3% continuent à le consommer de façon répétée. Les jeunes qui au départ répondaient aux critères d'abus, étaient 70,4% à continuer de fumer du cannabis après 10 ans ⁽²⁸⁾.

Les études en France sont rares, Chabrol et al. ⁽²⁹⁾ ont publié une étude concernant 256 adolescents. Elle apporte des précisions sur l'évolution de la dépendance, notamment en fonction de la scolarité du sujet. La prévalence-vie (désigne la proportion de personnes atteintes d'un certain trouble ou d'une pathologie particulière au cours de leur existence) d'usage est de 45,2% chez les garçons et 36,4% chez les filles. Il est intéressant de noter que l'abus et la dépendance au cannabis sont liés à la durée et à la fréquence de la consommation. Il existe une forte prévalence

chez les élèves ayant un retard scolaire. 33% des utilisateurs ont déclaré fumer du cannabis pendant un an ou moins, tandis que 10% ont déclaré fumer depuis plus de trois ans. Parmi les utilisateurs réguliers ou occasionnels (106 sujets de cette étude), 47% ont indiqué une dépendance au cannabis. Les sujets qui fument depuis un an ou moins sont 31% à avoir signalé des signes de dépendances et parmi ceux qui fument depuis plus de trois ans, ils sont 64%.

Un parallèle entre la dépendance et les endophénotypes cognitifs de la schizophrénie ont été établis. En effet, les fonctions cognitives altérées dans la dépendance au cannabis ressemblent aux endophénotypes cognitifs de la schizophrénie :

- inhibition
- dysfonctionnement de l'attention, de la mémoire de travail, des fonctions exécutives
- mémoire verbale et contrôle du mouvement oculaire

Pour ces endophénotypes, on retrouve une altération due à la dépendance au cannabis ⁽³⁰⁾.

En ce qui concerne le syndrome de sevrage, plusieurs recherches ont rapporté l'absence de signes somatiques d'un syndrome de sevrage spontané chez l'animal après une exposition chronique au THC, même après de très fortes doses. Une autre étude va pourtant à l'encontre en montrant l'existence de signes somatiques d'abstinence spontanée après une interruption abrupte de traitement répété avec un agoniste cannabinoïde : le WIN55212-2. L'addition de l'antagoniste du récepteur cannabinoïde 1 (CB₁), le SR141716, chez les animaux traités depuis longtemps avec du THC, peut précipiter des manifestations somatiques de sevrage en mimant une élimination brutale et complète du THC. Cependant, il faut préciser que les doses de THC requises pour induire une dépendance chez l'animal sont très élevées dans ce genre d'étude ⁽³¹⁾. En effet, plus l'animal est petit et plus la dose par kilo est élevée.

1.2 La schizophrénie :

1.2.1 Facteurs environnementaux :

Bien que les origines de la maladie ne soient pas encore identifiées, on suppose aujourd'hui qu'il existe des facteurs de risque génétiques et environnementaux qui participeraient à l'émergence de la schizophrénie.

Dans cette partie nous ne développerons que les facteurs de risques environnementaux. Les facteurs de risque génétiques seront développés ultérieurement.

Parmi les facteurs environnementaux, on distingue deux sous-types de facteurs : les facteurs sociaux et les facteurs obstétricaux.

- Facteurs sociaux : le célibat, un niveau socio-économique faible sont des facteurs de risque d'émergence de la maladie. Le manque d'occupation est considéré comme étant à risque, bien qu'il soit difficile de le distinguer des prodromes de la maladie. Le fait de vivre dans certains groupes ethniques minoritaires ⁽³²⁾ ou en milieu urbain est considéré comme un facteur de risque également, la consommation de toxique (comme le cannabis, dont l'accès est plus facile lorsqu'on habite en ville), les exclusions sociales ⁽³³⁾.
- Facteurs obstétricaux : un risque plus élevé de schizophrénie pour le fœtus en développement est associé aux complications de la grossesse et à des complications néonatales comme l'hypoxie ainsi qu'un âge paternel avancé ⁽³²⁾. L'exposition au virus *Influenza* entre le 4^{ème} et le 7^{ème} mois serait délétère pour l'enfant à naître en augmentant le risque de développer ultérieurement la maladie. Brown et al. ⁽³⁴⁾ ont procédé à l'examen d'une cohorte de sujets nés entre 1959 et 1966 et revus à l'âge de 30 et 38 ans. Le risque de schizophrénie était 7 fois supérieur chez les sujets exposés à ce virus durant la gestation, notamment durant le premier trimestre. D'autres événements pathogènes pré et périnataux comme le stress, la malnutrition, le diabète maternel ou d'autres affections médicales ont été reliés à la schizophrénie ⁽³²⁾.

Les traumatismes peuvent également constituer un facteur de risque de développement de la schizophrénie. Une étude de Abdel Malik et al. ⁽³⁵⁾ constate que la maladie s'exprime en moyenne

5 années plus tôt chez les sujets ayant subi un traumatisme crânien dans l'enfance (avec une durée médiane de 12 ans entre le traumatisme et le début des symptômes) et ce, chez des sujets présentant des prédispositions génétiques à la schizophrénie. Chez les sujets ayant probablement une propension à développer la maladie, toute altération dans la maturation du cortex préfrontal serait susceptible d'induire une schizophrénie.

En 2011, Matheson et al. ont mis en évidence trois principaux facteurs de risque non génétiques de la schizophrénie : l'usage de cannabis; l'âge du père au moment de la procréation; et des complications obstétricales ⁽³⁶⁾. Ces données ont été confirmées par Ekström et al. en 2012 ⁽³⁷⁾.

Donc, dans la plupart des cas, les patients atteints de schizophrénie n'ont pas d'antécédents familiaux de psychose. La disposition est conférée par un spectre d'allèles à risque, communs et rares. Chaque allèle à risque ne contribuant qu'à une petite fraction de la variance de l'ensemble de la population. Les allèles à risque identifiés à ce jour sont aussi associés à d'autres troubles mentaux dont : les troubles bipolaires, la dépression et les troubles du spectre de l'autisme.

1.2.2 Les chiffres de la schizophrénie :

Sur la vie entière la prévalence de la schizophrénie est d'environ 0,7%. Cette maladie concerne 0,7% de la population mondiale et, en France, 600 000 personnes seraient atteintes de schizophrénie ⁽³⁸⁾. Les expressions psychotiques de la schizophrénie apparaissent entre la fin de l'adolescence et le milieu de la troisième décennie. Un début avant l'adolescence est rare. Le début de la maladie peut être brutal ou insidieux. En effet, dans 35% à 40% des cas, elle se manifeste de façon aiguë par des bouffées délirantes, mais le plus souvent un ensemble de signes et de symptômes cliniquement significatifs apparaissent de façon lente et progressive. Les déficits cognitifs sont habituels, ils surviennent avant l'émergence de la psychose et prennent la forme de déficits cognitifs stables à l'âge adulte.

Simeone et al. ont publié en 2015 une étude ⁽³⁹⁾ sur l'évaluation de la prévalence estimée de la schizophrénie entre 1990 et 2013, en se référant à différentes publications sur MEDLINE. Parmi les différentes études répertoriées pour cette publication : 29 concernent l'Europe, 13 l'Asie, 10 l'Amérique du Nord, 8 l'Afrique, 4 l'Océanie et une étude multinationale porte sur 52 pays. Plus de la moitié des études (54%) porte sur des échantillons de 50 000 personnes ou plus, avec des

tranches d'âge définies ou non. La prévalence est estimée soit sur la vie entière ou sur les 12 derniers mois en fonction des études. En conclusion, Simeone et al. ont dressé un tableau récapitulatif des prévalences estimées sur la vie entière avec pour résultats : la médiane de toutes les études confondues est 0,48%. En Afrique, la médiane est de 0,47%; pour l'Amérique du Nord 0,25%; en Asie de 0,33%; en Europe 0,52% et en Océanie 0,58%. Entre 1990 et 2002, la prévalence médiane qui était de 0,40% est passée, entre 2003 et 2013, à 0,51%.

1.3 La consommation de cannabis chez les schizophrènes :

1.3.1 La consommation précoce de cannabis :

Le cannabis est-il un facteur de risque pour la schizophrénie ? Des études longitudinales ont été menées pour tenter d'y répondre. L'étude de Sven Andreasson et al. ⁽⁴⁰⁾ est certainement la plus connue de toutes à ce sujet et la plus citée : sur 45 570 conscrits de l'armée suédoise (entre 1969 et 1970), on retrouve 9,4% de personnes interrogées ayant déjà consommé du cannabis et 1,7% ayant déjà consommé du cannabis plus de 50 fois au cours de leur vie. Après 15 années, on remarque un risque 6 fois plus élevé de développer une schizophrénie chez les grands consommateurs de la cohorte. Bien que cette étude soit connue et citée comme référence, certaines publications émettent des critiques à son sujet. Comme celle de Hall et al. qui reconnaît que la consommation de cannabis peut entraîner une exacerbation des symptômes de la schizophrénie mais qu'il reste à prouver qu'une forte consommation de cannabis puisse entraîner une « psychose cannabique » ou encore précipiter l'apparition de la maladie ⁽⁴¹⁾.

De nombreuses études ont les mêmes conclusions que celle de Andreasson et al., par exemple l'étude de Van Os ⁽⁴²⁾ : avec une cohorte de nouveau-nés, il a été montré que la consommation de cannabis augmente légèrement l'incidence de la psychose chez les sujets sans passé psychotique et qu'elle augmente de manière significative chez des sujets présentant une vulnérabilité psychotique pré-existante. Selon Krebs et al., ce risque concerne un sous-groupe d'individus de sujets vulnérables ⁽⁴³⁾.

Dans une étude prospective sur 4 ans, ayant inclus 2 437 sujets âgés de 14 à 24 ans, Henquet et al. ⁽⁴⁴⁾ ont observé que l'usage de cannabis à l'adolescence augmente le risque de développer ultérieurement des troubles psychotiques (de 16 à 25%). Chez les individus non consommateurs

de cannabis et présentant une susceptibilité à la psychose, la probabilité d'en développer une est de 25% (donc égale à celle des sujets consommateurs de cannabis ne présentant pas de susceptibilité). Chez les sujets présentant les mêmes prédispositions, mais ayant consommé du cannabis, le risque de développer une psychose était de 50%. De même, plus la consommation est importante et précoce, plus l'évolution clinique est mauvaise.

L'étude d'Arsenault et al. en Nouvelle-Zélande, porte sur une cohorte de 1 037 individus nés à Dunedin entre 1972 et 1973, et suivis jusqu'à l'âge de 26 ans. L'équipe a réussi à faire un suivi complet et à analyser les données de 759 personnes au total (sur les 1 037). Elle a divisé l'échantillon en trois groupes : le groupe « contrôle » n'ayant jamais consommé de cannabis ou bien une à deux fois (494 sujets soit 65,1% de l'échantillon); les usagers de cannabis à l'âge de 18 ans qui ont consommé « trois fois ou plus » du cannabis à partir de 18 ans (236; 31,1%); ceux qui ont consommé du cannabis trois fois ou plus à l'âge de 15 ans et qui ont continué à l'âge de 18 ans. Les résultats montrent que les consommateurs de cannabis à l'âge de 15 ans et à l'âge de 18 ans développent plus de symptômes de schizophrénie (10%) que le groupe « contrôle » à l'âge de 26 ans (3%), l'odd ratio étant de 3,12 quand la consommation débute à 15 ans et de 1,42 quand elle commence à 18 ans ⁽⁴⁵⁾.

1.3.2 Les troubles de la consommation de cannabis:

Chez les patients schizophrènes, on estime que la prévalence d'un trouble résultant de la consommation de cannabis (qu'il s'agisse d'abus ou de dépendance) est d'environ 50%. Certains patients expliquent que leur consommation a un but anxiolytique soit pour soulager leur anhédonie ou pour les aider à une meilleure sociabilisation. Comparé à la population générale, le risque de développer un abus ou une dépendance au cannabis chez un schizophrène est six fois plus élevé. Dans son ouvrage « Addictions et co-morbidités », Benyamina parle des « pathologies duelles ».

Elles se définissent par la co-occurrence d'un trouble sévère (ici la schizophrénie) et une pathologie addictive. La prévalence des troubles résultant de l'usage de drogues chez les patients schizophrènes varie selon les sources : de 30 à 50% sans prise en compte du tabac ⁽⁴⁶⁾ et jusqu'à 70% en tenant compte de celui ci ⁽⁴⁷⁾. En France, le taux de pathologies duelles chez les schizophrènes s'élève à 7% (contre 8% en Allemagne et 18% en Grande-Bretagne) ⁽⁴⁸⁾. Plus d'un schizophrène sur quatre aurait un trouble de l'usage du cannabis, surtout chez les jeunes hommes traversant leur premier épisode psychotique, comme l'a décrit Koskinen et al. en 2010 ⁽⁴⁹⁾. Le

cannabis est la substance la plus consommée par les patients schizophrènes ⁽⁵⁰⁾ et l'exposition à cette drogue à l'adolescence augmente la vulnérabilité de développer à l'âge adulte une schizophrénie et une addiction. Plusieurs études montrent que l'âge du début de la consommation aurait un impact sur la précocité d'entrée dans la pathologie.

Le tableau ci-dessous, indique la prévalence de l'abus et de la dépendance au cannabis chez des patients schizophrènes. Ces données sont tirées de différentes études réalisées entre 1990 et 2004, elles mentionnent l'âge moyen des patients consommateurs; la moyenne des prévalences sur la vie entière est de 25,75%.

Tableau VIII : Fréquence de l'abus et la dépendance au cannabis chez les patients schizophrènes, d'après le livre « Addiction au cannabis » de M. Reynaud et A. Benyamina (2009).

Etude	Nombre	Âge moyen	Prévalence vie entière (%)	Prévalence récente (%)
Mueser et al. 1990 (USA)	149	30	42	22
Dixon et al. 1991 (USA)	83	30,6	31	non précisé
Mueser et al. 1992 (USA)	85	32,3	22	non précisé
Shaner et al. 1993 (USA)	108	42	non précisé	14
De Quardo et al. 1994 (USA)	67	29	28	non précisé
Chouljian et al. 1995 (USA)	100	27,2	non précisé	7 à 12
Hambrecht et al. 1996 (Allemagne)	232	non précisé	13	non précisé
Verdoux et al. 1996 (France)	38	33,7	23	8
Kovaszny et al. 1997 (USA)	96	27	30	non précisé
Fowler et al. 1998 (Australie)	194	36,3	36	13
Rabinowitz et al. 1998 (USA)	224	non précisé	30	non précisé
Kamali et al. 1998 (Irlande)	102	38,4	17	non précisé
Gut-Fayand et al. 2001 (France)	50	non précisé	24	non précisé
Dervaux et al. 2001 (France)	100	34,7	27	16
Cantor-Grave et al. 2001 (Suède)	87	48	17	non précisé
Duke et al. 2001 (UK)	265	50,3	19	non précisé
Bersani et al. 2002 (Italie)	125	32,4	26	non précisé
Kavanagh et al. 2004 (Australie)	430	non précisé	27	non précisé

Dans une étude française de Devaux et al., sur 114 patients schizophrènes, 28% avaient expérimenté le cannabis au moins une fois mais sans remplir les critères d'abus ou de dépendance, 5% avaient présenté un abus et 21% présentaient une dépendance selon les critères du DSM ⁽⁵¹⁾. L'abus et la dépendance à d'autres substances étaient présents 3 fois sur 5.

C'est le delta-9-THC qui possède les propriétés psychomimétiques les plus marquées relativement aux autres molécules présentes dans le cannabis et qui provoque les symptômes psychotiques induits par la consommation de cannabis chez environ 15% des sujets non-psychotiques, avec des idées délirantes de persécution très présentes et des hallucinations ⁽⁵²⁾.

Comme évoqué précédemment, l'hypothèse de « l'automédication » est la plus souvent mentionnée pour expliquer les troubles de la consommation. Certaines études suggèrent que le cannabis diminue les symptômes négatifs tels que l'émoussement affectif, le retrait émotionnel et l'apragmatisme ⁽⁵³⁾. L'automédication ne concernerait qu'un tiers des patients schizophrènes avec un abus de cannabis, les deux tiers d'entre eux commencent leur consommation bien avant le début de la maladie ⁽⁵⁴⁾. Les facteurs de risque de l'abus/dépendance chez les patients schizophrènes sont le sexe masculin et les classes d'âges les plus jeunes. Il est important de noter que ces facteurs sont non spécifiques aux schizophrènes et sont retrouvés dans d'autres addictions.

1.3.3 L'impact de la consommation de cannabis sur la pathologie :

On ne peut plus ignorer que la consommation de cannabis a un impact sur la survenue de la schizophrénie, ainsi que sur son évolution. De nombreuses données issues de plusieurs études mettent en évidence une augmentation de l'incidence des rechutes psychotiques ainsi que des hospitalisations, plus fréquentes chez les schizophrènes consommateurs de cannabis (c'est d'ailleurs un point que je vais illustrer dans la dernière partie de ce travail). Chez des consommateurs ne présentant pas de troubles psychotiques, la consommation de cannabis pourrait agir comme un facteur déclenchant de psychoses latentes chez les personnes présentant une vulnérabilité, principalement des traits schizotypiques. Des pharmacopsychoses sont induites par le cannabis; elle durent plusieurs jours ou plusieurs semaines après la consommation; elles correspondent aux troubles psychotiques induits par le cannabis décrits dans le DSM V et la CIM 10. Ils durent un mois maximum selon le DSM V et 6 mois maximum dans la CIM 10 chez les sujets sans symptômes psychotiques préalables. L'évolution vers des troubles

schizophréniques est fréquente comme l'a indiqué une étude finlandaise dans laquelle 46% des patients hospitalisés pour troubles psychotiques induits par le cannabis ont reçu un diagnostic de schizophrénie dans les huit années suivant l'hospitalisation ⁽⁵⁵⁾. Des recherches ont permis de retrouver des caractéristiques communes chez des patients schizophrènes consommateurs de substances psychoactives en comparaison avec des patients schizophrènes abstinents : les consommateurs sont en général moins âgés, de sexe masculin, avec des rechutes psychotiques et des hospitalisations fréquentes. Ils présentent des problèmes de logement et d'emploi, ils sont impulsifs, violents, ont plus de tendances dépressives et suicidaires associées à d'autres problèmes de santé ⁽⁵⁶⁾.

Donc, chez les schizophrènes consommateurs de cannabis on constate :

- une augmentation de l'incidence des rechutes psychotiques et des hospitalisations plus fréquentes ⁽⁵⁷⁾,
- une moindre performance au test de Stroop, qui évalue les fonctions cognitives frontales (comme l'attention sélective par exemple) ⁽⁵⁸⁾,
- concernant les symptômes négatifs : certaines études suggèrent qu'ils seraient moins sévères ^(59, 60), mais toutes les études ne vont pas dans ce sens ⁽⁵¹⁾. De plus, si les symptômes négatifs sont moins sévères, le patient peut se sentir moins inhibé et cela pourrait lui permettre de se rendre plus facilement dans des milieux où la drogue est disponible,

D'autres études indiquent que la consommation de cannabis aggrave la symptomatologie positive de la maladie à court terme, notamment les hallucinations et les idées délirantes ⁽⁶¹⁾. Selon Dervaux et al., ces effets seraient transitoires et disparaîtraient après le sevrage ⁽⁵¹⁾. Cependant ce point de vue n'est pas partagé par d'autres auteurs qui ont pointé du doigt l'aggravation des symptômes positifs qui peut persister même après le sevrage ^(62,63). Lorsque la consommation se poursuit, les études longitudinales trouvent une aggravation des symptômes positifs mais aussi des symptômes négatifs sur l'échelle PANSS (Positive And Negative Syndrome Scale : échelle du syndrome positif et négatif) ⁽⁶⁴⁾. A long terme, la consommation de cannabis aggrave l'évolution de la schizophrénie avec des hospitalisations plus fréquentes, une diminution de l'adhésion aux traitements antipsychotiques, une augmentation du risque suicidaire et une accélération de la désinsertion sociale ^(65,66).

En ce qui concerne le déclenchement de la schizophrénie, sept études longitudinales ont montré que le cannabis était un facteur de risque de schizophrénie ⁽⁶⁷⁾.

La première étude est celle menée par Sven Andreasson. Il est avéré que le cannabis peut provoquer des troubles psychotiques chez des sujets n'ayant aucun antécédent de tels troubles.

Par exemple lors d'une étude sur l'effet anti-émétique du cannabis, 6% des sujets ont présentés des hallucinations, et 5% des idées délirantes de persécution ⁽⁶⁸⁾. Dans une autre étude en double aveugle contre placebo, l'administration de delta9-THC a induit chez 22 volontaires sains des troubles d'allure psychotiques transitoires avec des symptômes positifs, négatifs et des troubles cognitifs ⁽⁶⁹⁾. Une étude menée aux Pays-Bas sur 4 045 sujets, avec trois ans de suivi, utilisant les scores de l'échelle BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), qui est une échelle de cotation psychiatrique permettant l'évaluation rapide des changements de symptômes chez les patients psychiatriques, montre qu'ils étaient supérieurs chez les consommateurs de cannabis en comparaison aux sujets abstinents ⁽⁴²⁾. Une étude française portant sur une population d'étudiantes, a montré que la consommation de cannabis augmentait les symptômes positifs et négatifs. Cette étude a montré que les effets étaient dose-dépendants (les scores augmentant avec la fréquence de consommation) ⁽⁷⁰⁾. Une étude épidémiologique, en Suisse, montre que la hausse des hospitalisations pour une première décompensation psychotique trouvée dans les classes d'âges les plus jeunes coïncidait avec la hausse de la consommation de cannabis observée à la même époque en population générale ⁽⁷¹⁾.

Chez les patients schizophrènes, la consommation de cannabis est associée à une survenue plus précoce d'environ deux ans et demi des troubles, par comparaison aux patients schizophrènes n'en ayant jamais consommé : ce constat soutient l'hypothèse de l'effet précipitant. Certains patients schizophrènes qui ont une sensibilité aux effets psychomimétiques du cannabis (début des troubles dans un contexte de consommation ou effets psychomimétiques marqués lors de la consommation) ont un âge de début des troubles psychotiques plus précoce ⁽⁷²⁾.

Si l'usage de cannabis favorise l'émergence de la schizophrénie, alors il devrait y avoir une augmentation de la prévalence de la maladie lors de consommations plus massives ou plus répandues. Or, dans une étude de Degenhardt et al., entre les années 1980 et les années 2000 le nombre de consommateurs de cannabis a fortement augmenté en Australie, mais sur cette même période on observe une relative stabilité de l'incidence de la schizophrénie ⁽⁷³⁾. A contrario, l'étude de Ajdacic-Gross et al. montre que le nombre d'admissions pour un premier épisode psychotique chez de jeunes patients (15-19 ans) a augmenté dans les années 1990. En parallèle, la fréquence de la consommation régulière de cannabis dans cette tranche d'âge est passé de 15% (1990) à 48% (1998) ⁽⁷¹⁾.

C'est Benyamina, dans son ouvrage « Addictions et co-morbidités », qui indique que les troubles psychiatriques sont étroitement liés à la consommation de cannabis (74) :

- lorsque les troubles psychiatriques sont primaires, la consommation de cannabis servant d'automédication.
- des troubles psychiatriques secondaires peuvent être induits par la consommation de cannabis.
- il existe une relation bidirectionnelle : chaque trouble renforçant l'autre, notamment à long terme.
- il y a des facteurs favorisant communs à certains troubles psychiatriques et à la dépendance au cannabis.

2. Aspects cliniques :

2.1 Rappel sur le cannabis :

2.1.1 La plante :

2.1.1.1 Rappel anatomique et généralités :

Le cannabis (ou chanvre) est une plante herbacée qui a été décrite par Carl Von Linné en 1753. C'est une plante annuelle, dioïque, pouvant atteindre 2,5 mètres de hauteur. Elle pousse partout dans le monde sauf en Australie. Selon les latitudes où le chanvre est cultivé, la plante aura des propriétés différentes ⁽⁷⁵⁾. Le cannabis appartient à la classe des dicotylédones, à l'ordre des urticacées et à la famille des cannabaceae. *Cannabis sativa* L. possède une tige droite, avec des feuilles dentées en éventail, à limbe divisé presque jusqu'au pétiole. Ses fleurs sont staminées et pistillées sur des pieds différents (le pied n'est pas bisexué, il possède soit des fleurs mâles avec des étamines, soit des fleurs femelles avec un pistil) ⁽⁷⁶⁾. La plante est de couleur verte, plus ou moins foncée et possède une odeur forte caractéristique.



Figure 2 : Cannabis sativa L.

Les parties de la plante qui sont utilisées pour la consommation de cannabis sont : les feuilles, la tige et les sommités fleuries (les modes de consommations seront développés ultérieurement dans ce chapitre).

A ce jour, trois espèces ont été distinctement identifiées : Cannabis sativa; Cannabis indica; Cannabis ruderalis. Mais il n'y a pas suffisamment de différences morphologiques entre elles pour pouvoir ériger ces formes en espèces véritables ⁽⁷⁷⁾.

Le cannabis est une plante qui a la particularité d'avoir des propriétés totalement différentes en fonction de son biotope. Selon celui-ci, il s'agira d'une plante à fibres ou à résine.

Le chanvre à fibres pousse en climat tempéré (centre et ouest de la France, Europe centrale et orientale, Chine). Sa teneur en THC du chanvre textile est extrêmement faible, entre 0,02 et 0,08% ⁽⁷⁸⁾, condition requise pour sa culture en France.

Le chanvre à résine, ou encore appelé « chanvre indien », possède des fibres beaucoup plus courtes que le chanvre à fibres il n'est pas utilisable pour un usage textile. Il sécrète une quantité plus ou moins importante de résine, qui lui permet de résister aux conditions de son environnement puisque qu'il pousse dans des zones chaudes et ensoleillées. Arrivés à maturité, les pieds femelles, et surtout les fleurs, contiennent au moins deux fois plus de résine que les pieds mâles ⁽⁷⁸⁾.

2.1.1.2 Les substances actives :

C'est la résine, surtout présente au niveau des sommités fleuries, qui contient les cannabinoïdes.

Les principaux composés retrouvés dans la résine sont : le tétrahydrocannabinol (THC), le cannabinoïde, le cannabidiol. Des stéroïdes, des flavonoïdes et des terpènes ont également été isolés. Le THC a été isolé par Y. Gaoni et R. Mechoulam en 1964. On connaît plus de 70 cannabinoïdes naturels qui sont des composés dérivés du benzopyrane, non azotés et porteurs d'une fonction phénol ⁽⁷⁹⁾.

La concentration des cannabinoïdes dépend de facteurs génétiques et environnementaux comme la lumière, la température, le taux d'humidité, le taux d'oxygène et les conditions de conservation (80).

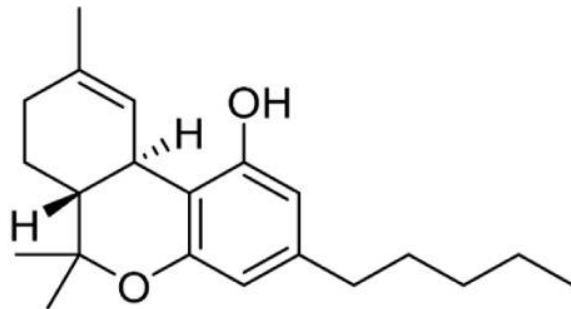


Figure 3 : Delta (9-11) Tétrahydrocannabinol

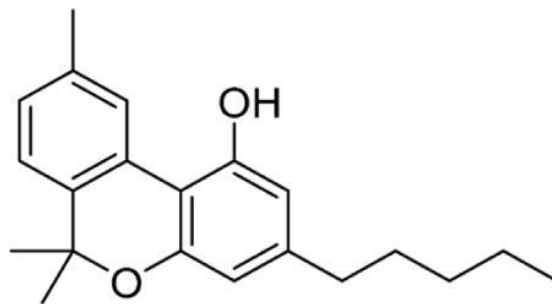


Figure 4 : Cannabinol (CBN)

Le cannabinol est en fait un métabolite du THC en lequel, à pH acide (comme le liquide gastrique), il se transforme. Il possède des activités anti-inflammatoires et immunosuppressives. Il se lie préférentiellement au récepteur cannabinoïde 2 (CB₂) couplé à une protéine G (81).

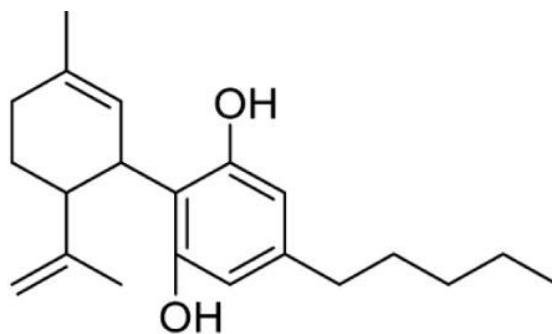


Figure 5 : Cannabidiol (CBD)

Le cannabidiol (CBD) a été décrit sans aucune propriété psychoactive, alors que se multiplie ses indications potentielles anxiolytiques. Il posséderait des activités analgésiques, anti-inflammatoires et antinéoplasiques. L'effet analgésique résulte de la liaison de cet agent avec le récepteur cannabinoïde 1 (CB₁) ⁽⁸²⁾.

La résine représente 2 à 3 % de la masse de la plante (dans les zones tempérées) et jusqu'à 20 % dans les zones les plus chaudes.

La concentration des cannabinoïdes n'est pas la même dans toutes les parties de la plante : on trouve 10 à 12 % de THC dans les sommités fleuries, 1 à 2 % de THC dans les feuilles et 0,1 à 0,3 % de THC dans les tiges.

Dans la plante entière, la concentration de THC varie de 1 à 13 %. En France, les concentrations avoisinent les 8 % mais on peut atteindre 20 % parfois ⁽⁸³⁾.

Cette concentration était estimée à 1 % en moyenne dans les échantillons cultivés aux Etats-Unis, et 3 à 5 % pour la marijuana mexicaine en 1960. Les variétés sélectionnées pour leur forte teneur en THC (nederweet, skunk, misty, ice blue,...) et cultivées sous serre en Californie ou aux Pays-Bas peuvent atteindre plus de 30 % de substance psycho active ⁽⁸³⁾.

Les concentrations varient en fonction de certains paramètres comme par exemple, le genre sexué de la plante : les pieds femelles sécrètent davantage de résine et par conséquent elles ont une teneur en THC plus importante. L'âge et les conditions climatiques lors de la culture font varier les taux : plus il fait chaud plus la plante prolonge les réactions biochimiques de biosynthèse impliquant la série des cannabinoïdes, ce qui a pour conséquence de faire chuter la teneur en acide cannabidiolique et en cannabidiol tandis que le THC augmente ⁽⁸⁴⁾.

2.1.1.3 La culture :

Le cannabis est une plante originaire des contreforts de l'Himalaya.

Lorsqu'elle est trouvée ailleurs sur la surface du globe, c'est qu'il s'agit, soit de culture ou d'un état subsponané.

C'est une plante très résistante, peu touchée par les maladies cryptogamiques, la seule chose qui lui est néfaste est un excès d'humidité ⁽⁸⁵⁾.

La grande majorité du cannabis cultivé dans les pays occidentaux est issue de croisements entre variétés dont le cycle végétatif est court : l'appareil végétatif est constitué des racines, des tiges et

des feuilles. Il assure la croissance et l'entretien de la plante, mais la multiplication végétative est une reproduction asexuée.

- Culture à l'extérieur :

Elle est depuis longtemps cachée au milieu d'autres types de culture comme le maïs ou le tournesol. Elle peut ainsi bénéficier de l'arrosage mais aussi des herbicides et d'autres traitements visant à protéger les cultures d'autres organismes menaçant son bon développement. Désormais, le cannabis est cultivé sur des surfaces beaucoup plus réduites qui se seraient multipliées ⁽⁸⁵⁾.

En Jamaïque, pays où le cannabis est très présent, il l'est à l'état subspontané. Des soins sont prodigués à la plante pendant les trois semaines qui suivent la germination de ses graines. Les récoltes sont effectuées deux fois par an; la plante est ensuite séchée au soleil ⁽⁸⁶⁾.

Au Liban, la culture commence par deux labours perpendiculaires suivi d'un désherbage. Le semis (ensemencement) est réalisé « à la volée » au mois de juin. Un roulage est effectué pour éviter l'envol des graines et pour que les oiseaux ne viennent les manger. Les champs sont rapidement arrosés ou irrigués. Dès que la pollinisation est terminée les pieds mâles sont systématiquement arrachés afin d'éclaircir les cultures. Ils peuvent l'être avant la pollinisation pour obtenir des pieds sans semence : la *sinsemilia*. Les plants atteignent leur maturité à quatre mois ⁽⁸⁶⁾.

- Culture intérieure (« in door ») :

Cette pratique a vu son nombre d'adeptes augmenter ces dernières années, notamment grâce (ou à cause) de l'émergence des « Grow shops ». Ces boutiques sont officiellement des magasins de jardinage qui vendent surtout du matériel pour pouvoir pratiquer la culture hydroponique. Le détournement de ces « Grow shops » est manifeste puisque l'on sait que la plupart des clients achètent de quoi pratiquer l'auto culture du cannabis.

La culture hydroponique ou hydroponie vient du grec *ponos* qui signifie effort et *hydro* qui signifie eau. Cela consiste à cultiver une plante hors-sol, c'est à dire sans le support d'un sol à proprement dit, elle est remplacée par des billes de polystyrène imbibées d'une solution riche en minéraux et nutriments et elle est disposée sur un substrat inerte tel que du sable, billes d'argile, ... ⁽⁸⁷⁾ Les plants sont cultivés à l'abri des regards dans des serres, des sous-sol, des placards, des salles de bain.

Ce type de culture permet d'avoir un contrôle sur la solution qui irrigue la plante afin d'assurer des apports optimaux en eau et en nutriments et également sur les conditions de culture (lumière, pH, oxygène, lampe à vapeur de sodium, thermostat, cycle jour-nuit, nébuliseurs d'eau).

En 2005, 11% de la consommation française de cannabis est produite en France et résultant de l'auto culture. La production nationale avoisinait les 12% de la consommation totale. Sur 750 000 consommateurs quotidiens (12-75 ans), environ 200 000 consomment du cannabis provenant d'une autre culture et 140 000 d'entre eux ont exclusivement recours à ce moyen d'approvisionnement cultivant chacun 7 à 10 pieds ⁽⁸⁸⁾.

Des données plus récentes concernent le mode d'approvisionnement des jeunes consommateurs. En effet, selon l'enquête ESCAPAD de 2017, menée par l'OFDT, la grande majorité des usagers de 17 ans disent obtenir le cannabis gratuitement soit par le biais de « dons » ou de consommation partagée (69,8%). Le réseau d'amis ou de proches vient juste après avec 54,4% puis le recours à un revendeur habituel (37,5%) ou bien inconnu (25,9%). La culture « in door » de cannabis est déclarée par 4,9% de la population interrogée, l'achat sur internet arrivant en dernière position du classement du mode d'approvisionnement chez les jeunes avec 1,4% ⁽⁸⁹⁾.

La saisie de pieds de cannabis (141 tonnes selon l'OFDT) est en augmentation (+ 7,6% depuis 2013 et n'a jamais connu un si haut niveau, ce qui explique la recrudescence de l'auto-culture chez les consommateurs de cannabis ⁽⁹⁰⁾.

2.1.2 Les modes de consommation :

Le cannabis est utilisé sous trois formes : l'herbe (marijuana), le haschich (shit) ou bien l'huile. « L'herbe », correspond aux sommités fleuries qui sont séchées puis hachées (sous cette forme le pourcentage de principe actif est de 0,2 à 5%). Avec la résine séchée obtenue par battage des extrémités on obtient une poudre qui est comprimée en plaquettes (ou barrettes) avec différents adjuvants d'agglomération des globules de résine : c'est le haschich où la concentration est THC est comprise entre 5 et 12%. Enfin l'huile est obtenue par extraction de la résine par des solvants apolaires, suivi de leur évaporation, c'est une huile brunâtre à odeur très forte et où la concentration en principe actif atteint 30 à 60%.

- A partir de la plante :

Les feuilles et les sommités fleuries des pieds femelles peuvent, après avoir été fauchées, être desséchées et pulvérisées. La macération des feuilles dans le lait ou bien des yaourts forme une boisson enivrante qui est très répandue en Inde ⁽⁹¹⁾ mais qui n'est pas ailleurs une façon répandue de consommer le cannabis.

Ce que l'on désigne comme « herbe » est le plus souvent consommée fumée (pétard), tout comme la résine, après son mélange à du tabac et se présente comme une cigarette roulée, c'est ce que l'on appelle le « joint ».

En ce qui concerne les teneurs en THC présentes dans l'herbe, l'OFDT fait état d'une augmentation des concentrations observées entre 2009 et 2013, depuis l'année 2015, la teneur semble osciller autour de 11 % ⁽⁹²⁾. Elle s'est accrue d'un facteur 6,5 au cours des 30 dernières années.

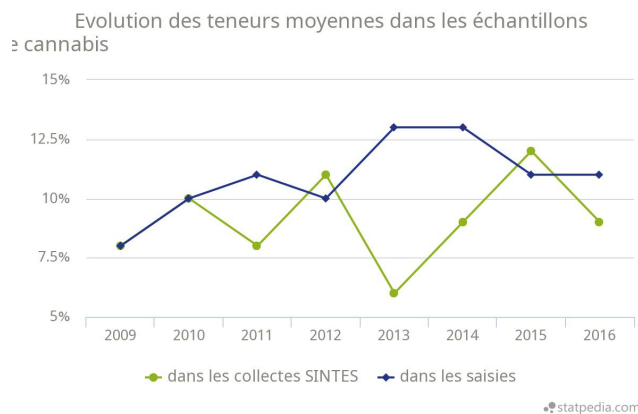


Figure 6 : Evolution des teneurs moyennes dans les échantillons d'herbe.

Les teneurs varient d'une année à l'autre, on observe une forte diminution pour l'année 2013 en ce qui concerne les données de SINTES, qui sera suivie par la hausse des teneurs l'année suivante. En 2016, les teneurs moyennes des échantillons se situent aux alentours de 10 %.

En 2016, le prix médian du gramme de l'herbe rapporté par l'OCRTIS (Office Central pour la Répression du Trafic Illicite des Stupéfiants) s'élève à 11 euros environ. Le prix a augmenté depuis ces dernières années puisqu'en 2009 il était de 6,50 euros le gramme. Selon l'OFDT, cette augmentation serait due au fait que les consommateurs de cannabis privilégient des produits qu'ils perçoivent comme étant de « bonne qualité » ⁽⁹³⁾.

- A partir de la résine :

La résine est souvent récoltée en frottant entre les mains les sommités fleuries des plantes femelles puisque que se sont elles qui contiennent une plus grande quantité de résine. Une méthode artisanale pour recueillir la résine consiste à utiliser une tunique râpeuse en cuir retourné. Désormais, le cannabis est fauché puis séché au soleil et enfin battu pour faire tomber les globules de la résine desséchée. Ceux-ci sont recueillis et tamisés, mélangés ensuite avec une quantité d'eau permettant d'obtenir une pâte ferme qui sera compressée et séchée, à l'abri des rayons du soleil; dans un endroit bien ventilé. Après la dessiccation, on obtient le cannabis sous forme de larges plaques appelées « shit », qui constitue la présentation la plus traditionnelle ⁽⁹⁴⁾.

En France, on observe une augmentation des teneurs moyennes en THC depuis les années 2000 et les chiffres de 2016 l'ont à nouveau confirmé. Le taux de THC présent dans la résine en 2016 est de 23 %, ce chiffre a doublé en 10 ans. Le plus fort taux relevé par le dispositif SINTES (Système d'Identification National des Toxiques Et Substances) dans la résine est de 58 % en 2016 ⁽⁹⁵⁾.

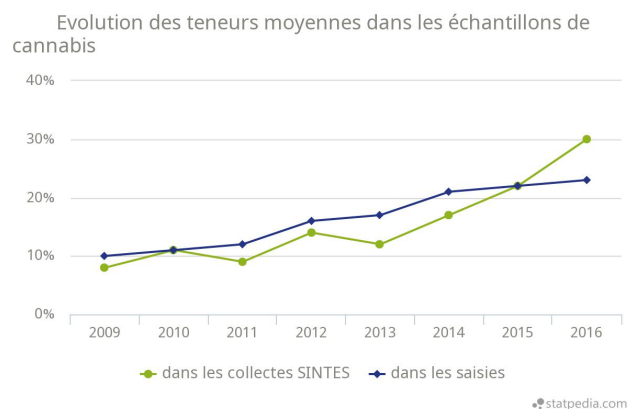


Figure 7: Evolution des teneurs moyennes dans les échantillons de résine de cannabis.

Depuis 2009, le taux de THC dans la résine de cannabis est en constante augmentation. En 2016, les échantillons prélevés dans les saisies ont une teneur moyennes de 23 % et dans ceux prélevés par le SINTES, les taux moyens atteignent 30 %.

Le prix médian de la résine de cannabis est stable, il s'élève à 7 euros le gramme en 2016 ⁽⁹⁶⁾.

- L'huile de cannabis :

Afin d'obtenir cette forme « d'huile », il est nécessaire de solubiliser un émincé de feuilles de cannabis ou bien une fraction de résine dans de l'alcool à 95°. Le macérât obtenu au bout de 2 jours est exprimé, c'est à dire filtré, dans un tissu fin. Le filtrat est ensuite progressivement concentré par chauffage pour livrer alors l'huile. On obtient au final, un liquide visqueux d'une couleur vert foncé à noirâtre. Les concentrations de THC présentes dans l'huile varient entre 60 et 70 % ⁽⁹⁷⁾.

- Les cannabinoïdes de synthèse :

Aussi appelé « spice », le cannabis artificiel est apparu sur Internet en 2007. Il a été présenté au départ comme un mélange de plantes exotiques. Mais en réalité on retrouve dans ce mélange des cannabinoïdes de synthèse dont le HU-210 qui peut être jusqu'à 800 fois plus puissant que le THC. Ce mélange est inscrit sur la liste des stupéfiants depuis 2009 en France ⁽⁹⁸⁾.

Dans son livre intitulé « Le haschisch en Egypte : essai d'anthropologie psychanalytique », Sami-Ali rapporte 5 moyens de consommer le cannabis ⁽⁹⁹⁾ :

- le cannabis peut être fumé dans une pipe spéciale, appelée narguilé
- il peut être mélangé à du tabac et fumé comme une cigarette roulé sous forme de joint
- partiellement dilué dans du café
- sucé sous forme de pastilles artisanales
- incorporé à différents plats traditionnels

Le cannabis peut être incorporé à des gâteaux ou des confiseries. Le « dawamesk » ou « confiture verte » est un mélange de corps gras (huile d'amandes pilées), ayant capté le THC, du miel, du musc, du sucre, des fruits secs et des épices ou aromates. Il fut décrit par Charles Baudelaire dans son livre « Les paradis artificiels », il était consommé par ceux qui fréquentaient à Paris le club des haschishins.

2.2 Les effets du cannabis sur l'organisme :

2.2.1 Activité pharmacologique du cannabis :

Cette partie va aborder la pharmacocinétique du cannabis, son devenir dans l'organisme après y avoir été introduit.

Elle se décompose en différentes étapes : résorption, distribution, métabolisme, élimination.

2.2.1.1 Résorption :

Le cannabis peut être absorbé par voie orale, lorsqu'il est préparé sous forme de pâtisseries appelées « space cakes », ou bien inhalé en fumant des « joints » ou des « pétards » qui sont un mélange de tabac et de cannabis roulé dans du papier à cigarette. La résorption des cannabinoïdes au niveau du tube digestif est beaucoup plus lente qu'au niveau pulmonaire. Ceci ayant pour conséquence des effets plus tardifs lorsque le cannabis est ingéré (de l'ordre de 30 minutes à 1 heure) ainsi que des effets à moindre intensité par rapport au cannabis inhalé (on estime qu'il faudrait une dose orale 5 fois supérieure à une dose inhalée pour obtenir un effet comparable). Une fraction importante des substances actives tel que le THC est détruite par l'estomac ⁽¹⁰⁰⁾.

2.2.1.2 Distribution :

Les cannabinoïdes sont très lipophiles, c'est à dire qu'ils ont un coefficient de partage eau/huile très en faveur de la phase apolaire.

On considère que moins de 1 % de la dose de cannabis introduite dans l'organisme agit au niveau du cerveau. Les cannabinoïdes sont lentement relargués dans le sang avant d'être éliminés par l'organisme. Le THC a une forte fixation au niveau du tissu cérébral, tissu lipophile. La fixation au tissu cérébral entraîne une redistribution tardive des substances dans l'organisme. L'activité de certains métabolites du THC n'est pas négligeable ⁽¹⁰⁰⁾.

De plus, on sait que le THC franchit la barrière foeto-placentaire, provoquant des effets néfastes sur un fœtus exposé à cette drogue durant la grossesse.

2.2.1.3 Métabolisme :

Le THC est transformé dans le foie sous l'action de systèmes enzymatiques, les microsomes hépatiques (il s'agit de vésicules provenant de la fragmentation du reticulum endoplasmique) il subit un métabolisme acide. Le THC forme alors :

- le 11-hydroxy-tétrahydrocannabinol (11-OH delta9-THC) : il s'agit d'un métabolite psychoactif, qui serait plus actif sur le cerveau que le delta-9-tétrahydrocannabinol. En effet, les études de Schou et al. chez l'animal, montrent que le principal transporteur de ce métabolite serait l'albumine alors que le THC se lie essentiellement aux lipoprotéines qui ont un poids moléculaire plus élevé. De ce fait, la pénétration dans le cerveau est plus importante en ce qui concerne le 11-hydroxy-THC ⁽¹⁰¹⁾.
- le 8-bêta,hydroxy-delta-9-tétrahydrocannabinol : il est potentiellement psychoactif mais sa participation aux effets du cannabis est négligeable, en raison de sa faible concentration et son métabolisme très rapide (Wall et al. ⁽¹⁰²⁾).
- le 8-bêta,11-dihydroxy-delta-9-tétrahydrocannabinol et le 8-alpha-hydroxy-delta-9-tétrahydrocannabinol : ces composés hydroxylés dérivent des précédents et ne seraient pas psycho-actifs.
- le 11-nor-9-carboxy-delta-9-tétrahydrocannabinol (delta9-THC-COOH) : est un métabolite acide, obtenu par oxydation du 11-OH delta9-THC; il paraît dépourvu de propriétés pharmacologiques ⁽¹⁰³⁾.

Le THC a la particularité d'induire l'activité des enzymes responsables de son propre catabolisme. En effet, quand le cannabis est consommé de façon chronique, au fil du temps la vitesse de destruction du THC est plus rapide que chez un sujet « naïf » favorisant ainsi l'apparition de son catabolite actif, le 11-hydroxy-THC.

2.2.1.4 Elimination :

L'élimination des cannabinoïdes se fait par différentes voies : digestive, rénale et sudorale. Le THC et ses catabolites subissent un cycle entérohépatique. Une fois éliminés dans l'intestin par le flux biliaire, ils sont de nouveau résorbés au travers de la muqueuse intestinale, passent dans le sang et, peuvent encore agir. Il en est de même pour l'élimination urinaire; les cannabinoïdes se

sont partiellement réabsorbés au niveau des tubules rénaux. Il a été montré, chez de gros consommateurs réguliers la présence de delta9-THC-COOH dans les urines 27 jours après arrêt de la consommation de cannabis (104). Cette longue durée d'élimination s'explique par la grande lipophilie du THC, ce qui permet son stockage dans les tissus à fortes teneur en lipides suivi de son relargage. Du fait de la lenteur de l'élimination de cette substance et de la grande affinité pour les tissus lipidiques, un usage régulier entraîne une accumulation dans le tissu cérébral.

L'élimination se fait essentiellement dans les selles de 30 à 65 % sous forme de 11-OH delta9-THC et de delta9-THC-COOH (105).

La demi-vie du THC est d'environ 8 à 10 jours chez un adulte sans insuffisance hépatique (100).

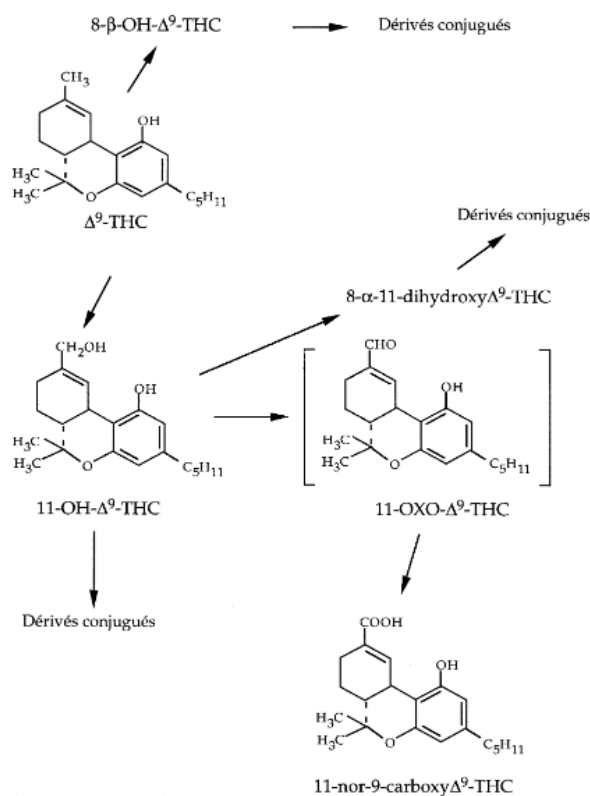


Figure 8 : Les différentes voies métaboliques du delta9-tétrahydrocannabinol (d'après Garrett, 1979).

2.2.2 Les différentes manifestations associées à la consommation de cannabis :

2.2.2.1 Manifestations physiques :

- Usage occasionnel :

Tout d'abord aucun cas « d'overdose » n'a été constaté après une consommation isolée de cannabis. La dose mortelle demeure donc inconnue. La consommation de cannabis sous forme d'un décocté aqueux, induit les symptômes suivants : migraines, douleurs musculaires, difficultés respiratoires, diarrhée profuse, hypotension artérielle et même un cas de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

Lorsque le cannabis est ingéré les effets secondaires consistent en des douleurs gastriques, un ballonnement digestif et des troubles du transit. Lors d'un usage isolé de cannabis, on note également une augmentation du rythme cardiaque. Le cannabis a également une action myorelaxante et anticonvulsivante ⁽¹⁰⁶⁾.

Selon le DSM-5 (manuel de diagnostique et statistique des troubles mentaux), au moins 2 des signes suivants se développent dans les 2 heures environ qui suivent la prise de cannabis : conjonctives injectées, augmentation de l'appétit, sécheresse buccale et tachycardie ⁽¹⁰⁷⁾.

Une méta-analyse de Nawrot et coll., concernant 36 études épidémiologiques, a montré que le consommation de cannabis se situait au troisième rang dans le classement des déclencheurs d'infarctus du myocarde. En tenant compte des odds ratio et de la prévalence d'exposition aux différents déclencheurs possibles, la proportion de personnes pouvant déclencher un infarctus suite à la consommation de cannabis est de 0,8% ⁽¹⁰⁸⁾.

Au niveau cérébral, plusieurs études ont été menées et la plupart étudiaient le flux sanguin cérébral régional (FSCr). Chez les consommateurs occasionnels de cannabis, le FSCr est diminué. Il augmente de manière bilatérale et générale chez les consommateurs réguliers. Dans les régions frontales, temporales, le gyrus cingulaire antérieur, l'insula et le cervelet, surviennent des hyperperfusions chez les fumeurs de cannabis ⁽¹⁰⁹⁾. Ces augmentations de FSCr sont plus

importantes dans l'hémisphère droit, où elles atteignent leur niveau maximal 30 minutes après la consommation de cannabis et persistent plus de 2 heures après l'exposition ⁽¹¹⁰⁾⁽¹¹¹⁾.

Lors d'une intoxication au cannabis, l'individu peut ressentir un sentiment de dépersonnalisation (« bad trip »). Ce sentiment a montré une corrélation positive partielle avec l'augmentation du FSCr au niveau des régions cingulaires antérieures et frontales. Une des manifestations psychiques engendrée par la consommation de cannabis est la modification de la perception du temps (l'appréciation du temps est abolie selon Baudelaire) et, selon Mathew et al., cette altération pourrait être liée à la modification du FSCr au niveau du cervelet ⁽¹¹²⁾.

Selon Volkow et al. une intoxication au cannabis augmente le métabolisme cérébelleux chez tous les individus sans exception ⁽¹¹³⁾. L'hyper métabolisme cérébelleux concerne la région du cervelet puisqu'il y a une forte densité en récepteur CB₁, et cela serait corrélé au sentiment subjectif d'intoxication d'un individu et de la concentration plasmatique en delta-9-THC.

La baisse de débit sanguin, joint à une baisse de l'utilisation du dioxygène (O₂) par les mitochondries (récepteurs CB₁) contribue à la perturbation des troubles cognitifs.

- Usage fréquent :

Un usage fréquent à des conséquences multiples sur l'organisme, notamment sur l'appareil respiratoire. En effet, la combustion du cannabis engendre 4 à 6 fois plus de goudrons, de monoxyde de carbone et d'autres toxiques qu'une cigarette tabac seul. Comme avec le tabac, à long terme les consommateurs de cannabis peuvent présenter un enrrouement chronique, une toux, une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et un risque augmenté de cancer des voies respiratoires. La fumée produite par la combustion de cannabis contient de très nombreuses substances toxiques qui sont reconnues cancérigènes.

Les cellules du foie expriment les récepteurs cannabinoïdes CB₁ et CB₂ (tout le système cannabinoïde sera décrit dans la partie 3). Par conséquent le foie est un organe qui souffre d'une consommation chronique de cannabis. Une stéatose hépatique, une perturbation du métabolisme glucido-lipidique et une hypertension portale sont des symptômes pouvant être observer chez les consommateurs.

Au niveau du système immunitaire, le THC et le 11-hydroxy-THC réduisent les défenses immunitaires. L'anandamide, qui est une des substances cannabinoïdes endogènes, inhibe de façon dose-dépendante la prolifération lymphocytaire et induit une mort cellulaire par apoptose ⁽¹⁰⁶⁾.

La consommation fréquente de cannabis a des conséquences sur la reproduction et notamment sur la spermatogenèse. Il a été montré que 4 à 20 joints par jour, pendant une durée de 4 semaines, réduisent la concentration de spermatozoïdes ainsi que leur mobilité; augmentant de plus le nombre de spermatozoïdes anormaux ⁽¹⁰⁶⁾.

Le cannabis est orexigène (il augmente l'appétit). Le THC a un effet analgésique.

Une augmentation du métabolisme cérébral a été observé au niveau du cortex préfrontal, du cortex orbitofrontal, du gyrus cingulaire antérieur, de l'insula et des ganglions de la base, seulement chez les consommateurs réguliers de cannabis (Volkow et al. ⁽¹¹³⁾).

2.2.2.2 Manifestations psychomimétiques :

- Usage occasionnel :

La description de l'intoxication aiguë au cannabis a été faite en autre par Bromberger, médecin américain, en 1934 ⁽¹¹⁴⁾. Les effets neuro psychiques du cannabis apparaissent environ 15 à 20 minutes après l'inhalation de cannabis chez un consommateur occasionnel ⁽¹¹⁵⁾. Cette intoxication regroupe les symptômes suivants :

- Trouble du cours de la pensée, désorientation temporelle, troubles mnésiques, perturbation de la libido;
- altérations sensorielles avec intensification des perceptions visuelles, tactiles, auditives, chromatiques, syncinésies, troubles de l'équilibre et de la coordination des mouvements, parfois troubles de la communication orale;
- altération du vécu corporel avec soit une sensation de bien être, décontraction, sensation de planer ou soit une lourdeur, une lassitude ou une torpeur;
- troubles thymiques, dissociation avec euphorie, sédation, dysphorie, anxiété, agressivité dépersonnalisation et hallucinations.

Lorsque de fortes doses sont consommées (supérieur à 200 microgrammes par kilo) plusieurs symptômes surviennent : sentiment de bonheur, de bien-être, de joie; excitation; dissociation; erreur d'appréciation du temps et de l'espace; perceptions sensorielles accrues à type de modifications auditives, de synesthésie et d'expérience hallucinatoires riches. Des troubles perceptifs avec une dépersonnalisation ou une déréalisation peuvent aussi apparaître pour des doses plus élevées. Le sujet aura l'impression de ne plus avoir le contrôle de la situation, de se sentir dissocié de son être et de perdre toute connexion avec le monde qui l'entoure. Il peut s'agir d'une véritable expérience psychotique, pouvant prendre une allure délirante.

Les effets psychoactifs du cannabis sont dus à la liaison du delta-9-THC sur les récepteurs CB₁ et CB₂. Les récepteurs CB₁ sont trouvés à un haut niveau dans les régions corticales et sous-corticales, impliquées notamment dans le processus d'apprentissage, de mémoire et de récompense, ainsi que dans les régions qui régissent les phénomènes moteurs, et dans les régions impliquées dans la perception de la douleur, comme l'explique Reynaud et Benyamina dans leur livre sur l'addiction au cannabis ⁽¹¹⁶⁾.

Tous les individus n'ont pas la même sensibilité aux différentes substances, c'est pour cela que les effets psychoactifs du cannabis sont individu-dépendants et dose-dépendants. On remarque aussi des variations en fonction du mode de consommation, de la façon de fumer le cannabis, du volume de fumée inhalée, du temps de maintien dans l'espace alvéolaire, de l'amplitude expiratoire et du nombre de bouffées par joint.

L'ensemble de ces signes constitue ce que l'on appelle l'ivresse cannabique, décrite par Moreau de Tours. Elle évolue en 2 à 3 heures et ne laisse pas de séquelles apparentes, cependant les effets peuvent perdurer jusqu'à 24 heures après la prise.

- Usage fréquent :

Lorsque le cannabis est consommé de manière chronique, la mémoire immédiate est perturbée. Ces troubles peuvent persister quelques semaines même après l'arrêt du cannabis.

Chez des sujets présentant une anxiété chronique, la consommation de cannabis au long cours peut induire des attaques de panique et en multiplier le nombre, alors qu'en aigu l'effet est souvent de type anxiolytique.

Une autre conséquence de l'usage fréquent de cette drogue est l'apparition d'un syndrome amotivationnel : ce syndrome a été pressenti par Jacques-Joseph Moreau de Tours dans son ouvrage « Du hachisch et de l'aliénation mentale » en 1845 et décrit par le Docteur Herbert S. Gaskill en 1945 dans l'article qu'il a écrit pour l'*American journal of psychiatry* en 1945 et intitulé « Marijuana, an intoxicant ». Le syndrome amotivationnel se présente comme un désinvestissement existentiel avec un déficit mnésique, un émoussement affectif et intellectuel. Ce syndrome touche en particulier les adolescents (79).

Des troubles psychotiques peuvent apparaître chez des consommateurs réguliers. Ils sont à dissocier des troubles schizophréniques et, même s'ils sont peu fréquents, leur existence est indiscutable du fait des nombreuses descriptions présentes dans la littérature. Ils apparaissent brutalement en relation avec un facteur précipitant psychologique ou somatique; leur durée peut varier de quelques semaines à 2 ou 3 mois.

L'augmentation du risque de troubles psychotiques après la consommation de cannabis est influencée par plusieurs facteurs :

- la précocité de la consommation : avant 15 ans, la consommation pourrait être le principal facteur de risque de survenue de troubles psychotiques après la consommation de cannabis. L'interférence du delta-9-THC avec les systèmes endocannabinoïdes qui jouent un rôle important dans la neurogenèse à l'adolescence a été incriminée.
- l'importance de la consommation : l'étude NEMESIS (The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study) ainsi que l'étude de Sven Andreasson (40) ont mis en évidence un effet dose-dépendant.
- le taux de cannabinoïde psychoactif, le delta-9-THC (117).

2.2.2.3 Manifestations neuro-cognitives :

La consommation de cannabis entraîne des modifications cérébrales à différents niveaux et peut également engendrer des déficits cognitifs.

Après une analyse de 35 études différentes, Ranganathan et D'Souza ont montré que l'usage aigu de cannabis avait un impact négatif sur la mémoire à court terme et ce, de manière quasiment immédiate. Il en est de même pour la mémoire de travail, l'apprentissage, le rappel immédiat et différé d'une liste de mots, les performances de calculs simples et le temps de réaction. Les

fonctions d'attention sont également touchées 15 à 30 minutes après la consommation de cannabis (118).

Les performances psychomotrices lors de tâches simples et/ou complexes sont également touchées (119). Des troubles de l'attention, de la coordination perceptivomotrice et un allongement du temps de réaction sont retrouvés chez les sujets « naïfs » et les « dépendants ». Dans une étude contrôlée versus placebo portant sur 60 sujets sains, la vitesse de perception et l'exactitude des tâches psychomotrices ont été évaluées avant et après la prise de delta-9-THC (20 mg). Toutes ces fonctions sont altérées; leurs effets disparaissent après 24 heures (120).

2.2.3 Les signes de dépendance au cannabis :

Les signes de dépendance ont été décrits dans le DSM-5. La définition de la dépendance est : « le rapport de liaison étroite entre quelque chose et ce qui le conditionne, le régit ». Dans le cas de la dépendance à une drogue le sujet est assujéti à une substance toxicomanogène et la suppression de celle-ci se manifeste par un ensemble de troubles physiques et/ou psychiques (121).

On considère que l'usage du cannabis est problématique lorsque celui-ci entraîne une altération du fonctionnement de l'individu ou bien une souffrance cliniquement significative. Les troubles de l'usage du cannabis se caractérisent par la présence d'au moins 2 des signes suivants et ce, pendant une période de 12 mois :

- Le cannabis est souvent pris en quantité croissante ou pendant une période plus longue que prévue;
- il y a un désir persistant, ou des efforts infructueux pour diminuer ou contrôler l'usage du cannabis;
- beaucoup de temps est consacré à des actions nécessaires pour trouver, consommer du cannabis ou à récupérer des effets de cette drogue;
- envie impérieuse (*craving*), fort désir ou besoin pressant de consommer du cannabis;
- usage répété de cannabis conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures au travail, à l'école ou à la maison;
- usage du cannabis malgré les problèmes interpersonnels, sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets du cannabis;

- des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes sont diminuées ou abandonnées à cause du cannabis;
- usage répété du cannabis dans des situations où cela est physiquement dangereux;
- usage du cannabis est poursuivi bien que l'individu perçoive un problème physique ou psychique persistant ou récurrent causé ou exacerbé par le cannabis;
- tolérance définie par l'un des symptômes suivants : besoin de quantité notablement plus fortes de cannabis pour obtenir l'effet désiré; effet notablement diminué en cas d'usage continu d'une même quantité de cannabis ⁽¹⁰⁷⁾.

Comme dans toute addiction, la dépendance est indissociable du sevrage. En ce qui concerne le cannabis, Budney et al. ont développé la *marijuana withdrawal check-list*. Il s'agit d'une liste regroupant 22 items dont 12 sont plus spécifiquement associés au sevrage cannabique, les symptômes sont ⁽¹²²⁾ :

- Fréquemment décrits : colère ou agressivité, anorexie ou perte de poids, irritabilité, nervosité, impatience, insomnie.
- Moins fréquents : frissons, thymie dépressive, douleurs abdominales, tremblements, sueurs.

Le syndrome de sevrage débute environ 24 à 48 heures après l'arrêt du cannabis. Les signes de sevrage atteindraient leur intensité maximale entre 2 à 6 jours après l'arrêt et certains symptômes durent pendant plus de 28 jours.

Les récepteurs CB₁ sont à l'origine des manifestations somatiques du sevrage cannabinoïde. En effet, lorsqu'on administre l'antagoniste SR141716 chez la souris déficiente en CB₁ qui reçoit un traitement chronique au THC, elle ne présente pas de manifestation de sevrage. De plus, par des méthodes immuno-histochimiques, il a été mis en évidence l'existence d'une co-localisation entre les récepteurs CB₁ et les récepteurs dopaminergiques dans le système méso-cortico- limbique, montrant le rôle joué par les récepteurs CB₁ dans la dépendance au cannabis, dans le circuit de récompense. Une élévation des niveaux extra-cellulaires de la corticotrophine (*Corticotrophin Releasing Factor* : CRF) identique à ce qui est décrit dans le sevrage d'autres drogues, ainsi qu'une libération augmentée du CRF dans l'amygdale pendant le sevrage au cannabis. Cette altération de la fonction du CRF expliquerait l'état irritable fréquent lors d'un syndrome d'abstinence au cannabis ⁽¹²³⁾.

2.2.4 La psychose cannabique :

Depuis plus d'un siècle le lien entre la consommation de cannabis et la schizophrénie est évoqué. Il a même été rapporté par Ibn al Baytar, médecin arabo-andalou du XIII^{ème} siècle, divers troubles mentaux évoquant cette psychose cannabique en 1235 ⁽¹⁰⁶⁾.

Il existe 2 types de troubles psychotiques induits par le cannabis :

- la psychose fonctionnelle : elle semble se manifester chez des personnes présentant déjà des traits schizotypiques. Elle est caractérisée par un délire franc avec quelquefois des hallucinations visuelles et/ou auditives. On trouve également des éléments de dépersonnalisation, une désorganisation du cours de la pensée, un léger émoussement de l'affect, des symptômes de premier rang de Schneider à type d'intrusion et de diffusion de la pensée. Les symptômes du premier rang sont une liste de symptômes établie par Kurt Schneider, un psychiatre allemand, dans son ouvrage *Klinische Psychopathologie*. Il les considère comme qualitativement anormaux, lui permettant de poser avec certitude le diagnostic de schizophrénie lorsque les symptômes n'étaient pas expliqués par une affection somatique ⁽¹²⁴⁾. Toutes ces manifestations ne persistent généralement pas plus de 2 semaines.
- la psychose toxique : elle peut se manifester après la consommation d'une forte dose de cannabis, chez des sujets sans vulnérabilités psychotiques. La confusion et la désorientation sont les symptômes principalement observés et ne durent que quelques jours ⁽¹²⁵⁾.

Cependant d'autres phénomènes plus importants peuvent apparaître :

- Un syndrome confusionnel aigu peut se manifester; il est identique à celui décrit lors d'un usage isolé de cannabis avec des altérations sensorielles, des troubles de la mémoire des faits récents, des idées délirantes à thème de persécution, une labilité thymique, une irritabilité et une agressivité. Ce syndrome évolue sur quelques semaines ou quelques mois.
- Autre syndrome rencontré en cas de psychose cannabique : le syndrome schizophréniforme. Le sujet éprouve un vécu paranoïde, avec des idées de persécution, un sentiment d'hostilité de

l'entourage, une méfiance, une attitude défensive et des hallucinations. Mais contrairement aux personnes atteintes de schizophrénie il n'y a pas de troubles du cours de la pensée.

- Des troubles psychotiques chroniques peuvent faire leur apparition avec une symptomatologie durable et variable. Les manifestations cliniques sont bruyantes (paranoïa, mégalomanie avec idées délirantes de persécution, de grandeur). L'ensemble évolue de manière cyclique sur des mois voire des années ⁽¹²⁶⁾.

2.3 La schizophrénie :

2.3.1 Les éléments clés des troubles psychotiques :

La schizophrénie est une maladie psychiatrique qui se caractérise par un ensemble de symptômes qui peuvent varier d'un individu à un autre. La variabilité de ces symptômes peut entraîner une erreur ou un retard du diagnostic, car cette pathologie peut être confondue avec d'autres troubles psychotiques ou parfois une affection d'origine organique. Le diagnostic est un élément fondamental pour une prise en charge adaptée.

Principaux éléments clés trouvés dans les troubles psychotiques, au sens large, comme cela est décrit dans le DSM-5.

On trouve dans ces troubles les idées délirantes; ce sont des croyances figées qu'a l'individu et qui ne changent pas malgré les évidences qui contredisent ces idées. Il existe d'ailleurs plusieurs « thèmes » concernant ces idées :

- thème de persécution
- thème de référence (des éléments de l'environnement ont une signification personnelle pour le sujet)
- thème mégalomane
- thème érotomane (le sujet est convaincu d'être aimé par une personne en secret)
- thème de nihilisme (rejet des valeurs morales et intellectuelles communes à la société)
- thème somatique (le sujet est convaincu d'être atteint d'une imperfection physique ou d'une affection médicale générale)

On distingue une autre catégorie d'idées délirantes, celles caractérisées comme étant « bizarres » : ce sont des idées manifestement invraisemblables et incompréhensibles pour des personnes d'une même culture et elles ne proviennent d'aucune expérience ordinaire de la vie : par exemple, le vol de la pensée par un individu, les pensées imposées ou bien le syndrome d'influence.

Un autre élément clé des troubles psychotiques sont les hallucinations. Il s'agit d'une expérience de type perceptif qui survient en l'absence de stimulus externes. Elles ne sont pas sous le contrôle de la volonté des individus et elles peuvent concerner tous les sens avec cependant, une prédominance pour les hallucinations auditives dans la schizophrénie. Les hallucinations auditives sont perçues avec des voies familières ou étrangères, le sujet arrive parfaitement à les distinguer de ses propres pensées.

La pensée et le discours désorganisés sont des éléments qui sont typiquement déduits du discours de la personne. Ainsi un individu peut passer d'un sujet à un autre (déraillement ou relâchement des associations), les réponses peuvent être reliées de manière indirecte aux questions ou sans aucun rapport (pensée tangentielle). Dans les cas les plus graves, le discours est pratiquement incompréhensible et ressemble à une aphasie réceptive par désorganisation linguistique (incohérence totale des phrases : « salade de mots »). Pour que ce symptôme soit significatif, il faut qu'il soit suffisamment important pour altérer l'efficacité de la communication.

Le comportement moteur anormal ou grossièrement désorganisé (incluant la catatonie) sont des éléments pouvant prendre plusieurs formes : cela va de la niaiserie puérile à une agitation imprévisible. Ce comportement pouvant entraîner des difficultés à réaliser les gestes de la vie quotidienne. La catatonie correspond à un état d'absence de réactivité à l'environnement. Elle se caractérise par une résistance aux instructions (négativisme), un maintien d'une posture rigide, inappropriée ou bizarre. Il existe aussi une absence totale de réponse verbale ou motrice (mutisme ou stupeur), il peut aussi y avoir des activités motrices sans buts précis et excessives (agitation catatonique). Des mouvements stéréotypés, une fixité du regard, des grincements de dents et une écholalie sont les principales caractéristiques de la catatonie. Historiquement, la catatonie et la schizophrénie sont reliées entre elles mais on peut la retrouver dans d'autres troubles.

Les symptômes négatifs sont le dernier élément des troubles psychotiques décrits dans le DSM-5. Ils sont en grande partie responsables de la morbidité de la schizophrénie. Ils se caractérisent par une diminution de l'expression émotionnelle avec une diminution des expressions du visage, une diminution du contact visuel, une diminution des intonations dans le discours (prosodie) et une diminution des mouvements des mains et de la tête. Dans les symptômes négatifs on retrouve également une aboulie (cela correspond à une diminution de la motivation pour des activités auto-initiées et dirigées vers un but), avec en plus une alogie, une anhédonie et une associabilité.

2.3.2 Le diagnostic :

Selon les critères du DSM-5, le diagnostic de la schizophrénie s'établit selon les critères suivants :

- 2 ou plus parmi les symptômes suivants, chacun d'entre eux devant être présent dans une durée significative au cours d'une période d'un mois (ou moins si un traitement efficace est mis en place) :
 - idées délirantes
 - hallucinations
 - discours désorganisé
 - comportement anormal/catatonique
 - symptômes négatifs

- Pendant une durée significative depuis le début du trouble, le niveau de fonctionnement dans le travail, les relations interpersonnelles ou l'hygiène personnelle se situant en dessous du niveau préexistant avant le début du trouble.

- Des troubles persistent depuis au moins 6 mois. Pendant cette période de 6 mois les symptômes de première catégorie doivent avoir été présents pendant au moins 1 mois; dans la même période des symptômes prodromiques peuvent également se rencontrer. Pendant ces périodes prodromiques ou résiduelles, les troubles peuvent se manifester

- Seulement par des symptômes négatifs ou par 2 (ou plus) des symptômes de la liste de la première catégorie présents sous forme atténuée.
- Un trouble schizoaffectif, ou dépressif, ou bipolaire, avec manifestations psychotiques a été exclu : s'il n'y a pas eu d'épisodes maniaques ou dépressifs caractéristiques concurremment avec la phase active des symptômes, ou si des troubles de l'humeur ont été présents pendant la phase active des symptômes, ou s'ils étaient présents sur une courte période.
- Le trouble n'est pas imputable aux effets d'une drogue ou à une autre pathologie médicale.
- S'il existe des antécédents de troubles du spectre de l'autisme ou de troubles de la communication débutant pendant l'enfance, le diagnostic surajouté de schizophrénie ne sera posé que si des symptômes hallucinatoires ou délirants importants, en plus des autres symptômes de la schizophrénie nécessaires au diagnostic, sont aussi présents pendant au moins 1 mois.

La notion d'*insight* est un élément important dans les maladies psychiatriques. Il s'agit de la conscience qu'a l'individu de sa maladie (son contraire l'anosognosie). Le manque d'*insight* est typiquement un symptôme de la schizophrénie plutôt qu'une stratégie de défense. Ce symptôme est un facteur prédictif de la non adhérence du patient aux traitements.

Bien que la neuro imagerie ne soit pas utilisée pour poser le diagnostic de la schizophrénie, des différences ont été mises en évidence entre les sujets sains et les personnes atteintes de schizophrénie. Il existe notamment une différence dans l'architecture cellulaire, la connectivité de la substance blanche et le volume de la matière grise dans des régions tels que le cortex préfrontal et temporal. Une diminution du volume global du cerveau a été observée, de même qu'une diminution plus rapide du volume cérébral avec l'âge. Il existe également une anomalie de coordination motrice, une anomalie de l'intégration sensorielle, une confusion entre la droite et la gauche et une désinhibition des mouvements associés ⁽¹²⁷⁾.

En pratique, le diagnostic de la schizophrénie est posé après avoir formellement éliminé certaines pathologies organiques et psychiatriques. Voici quelques diagnostics différentiels d'origine psychiatriques ⁽¹²⁸⁾ :

- trouble de la personnalité schizoïde/schizotypique
- troubles de l'humeur
- trouble schizoaffectif
- trouble anxieux grave
- trouble des conduites alimentaires
- trouble envahissant du développement

Diagnostiques différentiels organiques :

- causes endocrinologiques : hypothyroïdie, maladie de Cushing
- causes métaboliques
- maladies de surcharge lysosomale
- causes inflammatoires et systémiques
- causes neurologiques

2.3.3 Les formes cliniques :

La schizophrénie, du fait de la variabilité de ses symptômes peut se présenter sous plusieurs formes ⁽¹²⁹⁾. C'est une des raisons qui peut mettre en difficultés les cliniciens à poser le diagnostic.

- Schizophrénie paranoïde : les symptômes positifs sont au premier plan.
- Schizophrénie désorganisée : désorganisation du comportement, troubles de l'affect au premier plan.
- Hébéphrénie : appauvrissement relationnel et intellectuel au premier plan sans délire patent.
- Héboïphrénie : passage à l'acte impulsif associé à la désorganisation.
- Schizophrénie catatonique : troubles moteurs spécifiques : catalepsie, stupeur, activité motrice stérile sans rapport avec les stimulations extérieures, négativisme, positions ou mouvements bizarres stéréotypés, attitude en miroir (forme clinique très rare !).
- Schizophrénie indifférenciée : symptômes paranoïdes, catatoniques et désorganisation ne sont pas au premier plan, contrairement aux symptômes négatifs et/ou aux troubles cognitifs.
- Schizophrénie résiduelle : symptômes peu intenses, symptômes négatifs au premier plan. Peut s'installer au cours de l'évolution de la schizophrénie.

Toutes ces formes cliniques peuvent être précédées d'une phase prodromique se caractérisant par une altération perceptive, un affaiblissement de la volonté, une diminution de la capacité de concentration, des troubles du sommeil, une anxiété et une irritabilité.

Comme dit plus haut, la schizophrénie regroupe 4 dimensions principales : la dimension positive, négative, la désorganisation et la dimension neurocognitive. Le tableau IX fait la description de ces dimensions et y associe les mécanismes hypothétiques sous-jacents qui leur correspondent.

Tableau IX : Les quatre principales dimensions de la schizophrénie (trois dimensions symptomatiques et une dimension neurocognitive), d'après Franck, Clinique de la schizophrénie (2003).

Dimension	Description	Mécanismes hypothétiques sous-jacents (cérébraux et cognitifs)
Positive	Modification du vécu : perturbation de la relation à l'environnement et à son propre corps, hallucinations, délire	Hyperdopaminergie sous-corticale Troubles de la connectivité cortico-sous-corticale Troubles de l'attribution des actions Troubles de la cognition sociale
Négative	Incapacité d'agir Incapacité d'éprouver ou de manifester des émotions	Hypodopaminergie frontale Trouble du fonctionnement préfrontal Troubles de la cognition sociale Troubles de l'initiation des actions
Désorganisation	Incapacité de construire un comportement et un discours adéquats	Troubles de la connectivité au sein du cortex préfrontal Troubles des fonctions exécutives
Neurocognitive	Incapacité d'appréhender et d'utiliser des informations d'origine interne ou externe	Troubles du fonctionnement préfrontal Troubles de la connectivité cortico-sous-corticale Troubles de l'attention, de la mémoire et des fonctions exécutives

La dimension positive correspond donc à la modification du vécu de l'individu atteint de schizophrénie comme par exemple les hallucinations. Cette modification serait due à une hyperactivité dopaminergique sous-corticale et à des troubles de la connectivité cortico-sous-corticale principalement. Les symptômes négatifs se manifestent par le fait que le patient n'est pas capable d'agir ou de réagir à des stimulus externes et qu'il n'est pas non plus capable d'éprouver ou de montrer ses émotions. Le mécanisme de ces symptômes négatifs est une hypodopaminergie

frontale avec un trouble du fonctionnement préfrontal. La dernière dimension symptomatique de la schizophrénie est la désorganisation : il s'agit d'une incapacité à construire un comportement et un discours appropriés dans une situation donnée. Cette incapacité est due à des troubles de la connectivité dans le cortex préfrontal ainsi que des troubles des fonctions exécutives. Les troubles neurocognitifs présents chez les personnes atteintes de schizophrénie tirent leur origine de troubles du fonctionnement pré-frontal, de troubles de la connectivité cortico-sous-corticale et des troubles de l'attention, de la mémoire et des fonctions exécutives (ces derniers troubles sont également fréquents chez les gros consommateurs de cannabis comme vu précédemment).

Le tableau X récapitule la spécificité du diagnostic, de la sensibilité aux traitements psychotropes, de la sensibilité à la remédiation cognitive et de la valeur pronostique en fonction des différents symptômes de la schizophrénie.

Tableau X : Description des symptômes de la schizophrénie et évaluation de la spécificité diagnostique et , de la sensibilité aux traitements et de la valeur pronostique, d'après Demily et Franck, Schizophrénie : diagnostic et prise en charge (2013).

Symptômes	Positif	Négatif	Désorganisation	Troubles cognitifs
Description	Délire Hallucinations Syndrome d'influence	Apathie Aboulie Anhédonie	Troubles du cours de la pensée et du langage Maniérisme Bizarerie	Troubles de l'attention, de la mémoire, des fonctions exécutives, de la métacognition et de la cognition sociale
Spécificité diagnostic	+++	+	++	-
Sensibilité aux traitements psychotropes	+++	+	-	-
Sensibilité à la remédiation cognitive	+	+	+	+++
Valeur pronostique	+	++	++	+++

Les symptômes positifs sont ceux qui ont la plus importante spécificité pour le diagnostic et la plus grande sensibilité aux traitements psychotropes. En revanche le pronostic de la maladie est plus défavorable. Les symptômes négatifs seuls ne permettent pas de poser le diagnostic de la schizophrénie puisqu'on peut observer ce type de symptômes dans d'autres maladies psychiatriques. De même, la sensibilité aux traitements psychotropes n'est pas bonne puisque le mécanisme d'action de ces médicaments ne touche pas ce type de manifestations. La sensibilité aux antipsychotiques est mauvaise pour les troubles du cours de la pensée et du langage mais la valeur pronostique est plus favorable que pour les symptômes positifs. Les troubles cognitifs, quant à eux, ne sont pas un élément spécifique pour poser le diagnostic de la schizophrénie mais cependant ils répondent très bien à la remédiation cognitive et ils ont une excellente valeur pronostique pour l'évolution de la maladie.

Dans le tableau X ont été évoqués les traitements psychotropes et la remédiation cognitive, amenant maintenant à détailler davantage la prise en charge de la schizophrénie.

2.3.4 Prise en charge :

2.3.4.1 Episode psychotique aigu :

Avant même que le diagnostic de schizophrénie soit posé, les personnes atteintes de cette maladie ont eu un premier épisode psychotique aigu. Il marque le début de la pathologie et nécessite une prise en charge pour traiter cet épisode puis un traitement sera mis en place pour le long cours. Cependant, les patients déjà traités au long cours pour une schizophrénie ne sont pas à l'abri de refaire un épisode psychotique aigu au cours de leur vie. Les circonstances d'apparition d'un épisode psychotique chez un patient chronique peuvent être diverses et variées mais on trouve assez régulièrement une mauvaise observance aux traitements et/ou une consommation de drogue avec notamment la prise de cannabis.

Le tableau XI indique la prise en charge d'un épisode psychotique aigu avec les molécules utilisées et leur posologie.

Tableau XI : Traitement médicamenteux de l'épisode psychotique aigu : molécules et fourchettes posologiques, d'après Demily et Franck, Schizophrénie : diagnostic et prise en charge (2013).

<p>Systematiquement Prescription d'un antipsychotique de deuxième génération, qui constituera ultérieurement le traitement de fond</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Amisulpride (Solian®) 400-1200 mg/jour OU - Aripiprazole (Abilify®) 10-30 mg/jour OU - Olanzapine (Zyprexa®) 10-20 mg/jour OU - Quétiapine (Xéroquel®) 300-800 mg/jour OU - Risperidone (Risperdal®) 4-12 mg/jour
<p>En cas d'angoisse sévère, d'agitation ou d'agressivité Association temporaire à un psychotrope sédatif</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Antipsychotique sédatif : lévomépromazine (Nozinan®) 50-300 mg/jour ou cyamémazine (Tercian®) 50-300 mg/jour OU - Benzodiazépine : lorazépam (Temesta®) 2,5-7,5 mg/jour ou bromazépam (Lexomil®) 6-18 mg/jour OU - Hydroxyzine (Atarax®) 100-300mg/jour OU - Thymorégulateur : divalproate de sodium (Dépakote®) 1500-2500 mg/jour

Un antipsychotique de deuxième génération est donc mis en place lors de l'épisode aigu; son usage sera prolongé par la suite; il sera le traitement de fond de la schizophrénie. Les antipsychotiques de deuxième génération sont préférés à ceux de première génération du fait de leurs effets indésirables moins importants. La sédation n'est pas systématique. Elle se fait uniquement en cas d'agressivité, d'angoisse ou d'agitation avec des antipsychotiques sédatifs, ou l'adjonction d'une benzodiazépine, ou d'hydroxyzine ou bien un thymorégulateur.

2.3.4.2 Traitement au long cours :

Dans la mesure du possible une monothérapie sera préférée afin de favoriser l'observance au traitement notamment. Le tableau XII récapitule les traitements de première intention, la conduite à tenir en cas de symptômes négatifs prédominants, en cas de symptômes dépressifs associés ou lorsque l'on fait face à une mauvaise observance du traitement.

Tableau XII : Traitement médicamenteux préventif des rechutes, d'après Demily et Franck, Schizophrénie : diagnostic et prise en charge (2013).

En première intention : poursuite de l'antipsychotique de deuxième génération ayant été efficace dans la prise en charge de l'épisode aigu	- Amisulpride (Solian®) 200-800 mg/jour OU - Aripiprazole (Abilify®) 10-30 mg/jour OU - Olanzapine (Zyprexa®) 10-15 mg/jour OU - Risperidone (Risperdal®) 3-6 mg/jour OU - Quétiapine (Xéroquel®) 300-600 mg/jour
En cas de symptômes négatifs prédominants	- Aripiprazole (Abilify®) 10-30 mg/jour OU - Amisulpride (Solian®) 50-200 mg/jour
En cas de symptômes dépressifs associés	Quétiapine (Xéroquel®) 200-300 mg/jour
Face à une mauvaise observance	Renforcer l'éducation thérapeutique Instaurer un antipsychotique d'action prolongée en IM : - rispéridone d'action prolongée (Risperdal Consta®) 25 à 50 mg tous les 14 jours OU - palmitate de palipéridone (Xeplion®) 25-150 tous les 28 jours OU - pamoate d'olanzapine (Zypadhera®) 210 à 300 mg tous les 14 à 28 jours OU - décalotte d'halopéridol (Haldol Décanoas®) 150 à 300 mg tous les 21 ou 28 jours

En première intention, on utilise toujours le médicament antipsychotique de deuxième génération qui a été efficace lors de l'épisode aigu, par voie orale et à dose minimale efficace. En cas de symptômes négatifs prédominants ou bien de symptômes dépressifs associés, on associe alors un autre antipsychotique au premier. Si le patient a une mauvaise observance au traitement, il sera instauré un traitement par un antipsychotique d'action prolongée par voie intramusculaire (IM) à raison d'une ou deux injections par mois.

• Classification des antipsychotiques ⁽¹³⁰⁾ :

- les phénothiazines dont les trois sous-classes se distinguent par la nature de la chaîne latérale associée au noyau tricalcique : aliphatique - ou linéaire - (chlorpromazine, lévomépromazine, cyamémazine), pipéridinée (pipotiazine et thioridazine) ou pipérazinée (fluphénazine);

- les butyrophénones (chef de file : halopéridol, introduit en 1958 et ayant une action importante sur les hallucinations);
- les thioxanthènes (flupentixol, zuclopenthixol);
- les benzamides (chef de file initial : sulpiride, introduit en 1965, il est considéré comme le premier antipsychotique atypique, puis amisulpride);
- les dibenzodiazépiques et dérivés qui ont une structure tricyclique proche de celle des phénothiazines (clozapine, olanzapine, quétiapine);
- les benzisoxazoles (rispéridone) qui ont une structure bicyclique;
- les quinolinones (aripiprazole).

Les deux premières classes font parti des antipsychotiques typiques, dit de « première génération ». Les antipsychotiques de première et de deuxième génération agissent sur les récepteurs D2 de la dopamine.

- Les antipsychotiques de première génération ⁽¹³¹⁾ :

Ils sont peu efficaces sur les symptômes négatifs et sur les troubles cognitifs. De plus, la fréquence de leurs effets indésirables neurologiques est importante (troubles extra pyramidaux). Ces antipsychotiques sont donc le traitement de recours ou d'appoint pour une agitation délirante (en particulier les phénothiazines aliphatiques : lévomépromazine et cyamémazine).

Le tableau XIII regroupe les antipsychotiques de première génération avec les posologies, les effets indésirables les plus souvent rencontrés et le profil thérapeutique.

Tableau XIII : Principaux antipsychotiques de première génération, d'après Vandel et al., Traitement chimiothérapeutique des schizophrénies (2008).

Molécule	Profil thérapeutique	Effets indésirables prévalents	Posologie initiale (mg/j)	Posologie moyenne (mg/j)
Chlorpromazine	Anxiolytique, sédatif Polyvalent à doses élevées	Anticholinergiques Neurologiques à doses élevées Photosensibilisation	25-300	50-600 300-1000
Cyamémazine	Anxiolytique, sédatif	Anticholinergiques Hypotension	50-300	50-300
Flupentixol	Polyvalent		20-40	20-200
Fluphénazine	Polyvalent	Neurologiques Anticholinergiques	25-300	20-300 5-20
Halopéridol	Antiproductif	Neurologiques	1-10	5-20
Lévomépromazine	Anxiolytique, sédatif	Hypotension et anticholinergiques	25-200	50-200
Loxapine	Polyvalent		75-200	100-600
Perphénazine	Antiproductif	Neurologiques		16-64
Pimozide	Bipolaire		2-4	Désinhibiteur 1-3 Antiproductif 4-6
Pipothiazine	Bipolaire	Neurologiques et anticholinergiques	5-20	Désinhibiteur 5-10 Antiproductif 15-30
Trifluopérazine			2-5	15-50
Zuclopentixol	Antiagressif, sédatif		10-20	50-100

Les effets indésirables le plus souvent observés chez les patients sont de type anticholinergique et neurologique tel que des dyskinésies aiguës et un syndrome pseudo-parkinsonien.

- Les antipsychotiques de deuxième génération ⁽¹³²⁾ :

Ils agissent de manière satisfaisante sur les symptômes positifs et négatifs et ils sont beaucoup mieux tolérés par les patients. Les molécules ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour traiter la schizophrénie sont : l'amisulpride, l'aripiprazole, la clozapine, l'olanzapine, la quétiapine, la rispéridone.

Dans le tableau XIV, les propriétés pharmacocinétiques des antipsychotiques de seconde génération sont récapitulées.

Tableau XIV : Caractéristiques pharmacocinétiques et taux d'occupation des récepteurs D₂ des antipsychotiques de seconde génération, selon Franck et Thibaut, Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques (2005).

	Délai d'obtention du taux sérique maximal pour une administration orale	Posologie quotidienne (mg)	Demi-vie (h)	Taux d'occupation des récepteurs D ₂ aux doses utilisées (%)
Amisulpride	1-4 h	1000-1100	18	14-85
Tiapride	1 h (IM : 30 min)	200-800	3	–
Clozapine	1/2-4 h	125-600	6-33	20-67
Olanzapine	5-8 h (IM : 30 min)	5-20	20-70	60-80
Loxapine	1-4 h (IM : 1 h)	75-600	8	–
Quétiapine	1-2 h	50-80	3-7	<30 (à 12h) 45-60 (à 2h)
Rispéridone	1 h	3-6	4 (24 heures pour métabolite actif)	60-80
Sertindole	7-10 h	4-20	80-100	6-70
Ziprasidone	4-5 h (IM : 30 min)	20-160	4-10	45-75
Aripiprazole	3 h	15-30	75	–

On peut constater que les antipsychotiques de seconde génération ont des demi-vies assez longues pour la plupart. On remarque également que plus la demi-vie est longue plus le délai d'obtention du taux sérique maximal est allongé.

- La clozapine :

Cette molécule est réservée aux patients chez qui les symptômes ont résisté à l'utilisation de deux antipsychotiques à une posologie et une durée suffisante.

L'*American Psychiatric Association* a établi quelques principes concernant la prescription d'antipsychotiques. Par exemple, les antipsychotiques de seconde génération doivent être prescrits en première intention du fait de la meilleure tolérance, l'instauration d'un traitement doit se faire dès que possible après l'établissement du diagnostic. Les prescripteurs doivent expliquer au patient la balance bénéfice/risque de ces médicaments tout en prenant en compte de ses préférences. Le rapport efficacité/tolérance doit être sous surveillance stricte. La posologie minimale efficace sera utilisée, les effets secondaires devront être limités autant que faire se peut. Avant toute instauration, les éventuelles comorbidités doivent être prises en compte ⁽¹³⁰⁾.

A présent, nous allons voir les effets indésirables prévalents des antipsychotiques de seconde génération, ainsi que leur profil thérapeutique, leur posologie initiale et le palier d'augmentation des doses.

Tableau XV : Antipsychotiques de seconde génération, d'après Vandell et al., Traitements chimiothérapeutiques des schizophrénies (2008).

Molécule	Profil thérapeutique	Effets indésirables prévalents	Posologie initiale (mg/j)	Palier d'augmentation de doses (mg)
Amisulpride	Bipolaire : faible posologie : symptômes négatifs forte posologie : symptômes productifs	Endocriniens	50-800	100/j
Aripiprazole	Polyvalent	Akathisie	10-15	
Clozapine	Polyvalent Réservé aux formes résistantes	Leucopénie Agranulocytose Hypersialorrhée Prise de poids Epilepsie	12,5-25	↗ de 12,5-25 le 2eme jour puis de 25-50/j
Olanzapine	Polyvalent	Prise de poids	5-10	↗ de 2,5-5 tous les 3-4 jours
Quétiapine	Polyvalent	Sédation	100	↗ de 100/j
Risperidone	Polyvalent	Extrapyramidaux	0,5-1	↗ de 0,5-1 tous les 3-4 jours

En raison des effets indésirables qu'elle peut provoquer, la clozapine fait l'objet d'une surveillance toute particulière. Tout d'abord, c'est un médicament dont la prescription initiale est hospitalière : elle est réservée à certains spécialistes (psychiatres, neurologues, gériatres). Au début du traitement, une prise de sang devra être effectuée toutes les semaines pendant les 18 premières semaines puis une toutes les 4 semaines afin de vérifier le taux de globules blancs et de polynucléaires neutrophiles ⁽¹³³⁾.

Il existe un autre effet indésirable commun à tous les antipsychotiques et qui n'a pas été évoqué jusqu'ici : il s'agit du syndrome malin des neuroleptiques. Sa survenue est assez rare mais elle doit être prise en charge rapidement avec un traitement symptomatique. Sur le plan clinique, ce syndrome se présente sous forme d'hyperthermie, rigidité musculaire, altération de l'état mental et une hyperactivité végétative. Ces symptômes apparaissent le plus souvent 2 semaines après l'instauration du traitement ⁽¹³⁴⁾.

Comme cela a été énoncé dans les principes de prescription des antipsychotiques, la posologie est à adapter en fonction des effets sur les symptômes mais aussi sur la tolérance.

Le choix de la forme galénique se fait surtout en fonction de la qualité de l'observance mais aussi du choix des patients. Par exemple, on choisira une forme retard lorsque l'observance n'est pas satisfaisante.

Un bilan clinique est effectué avant chaque instauration d'antipsychotique, il comprend : la mesure du poids, le calcul de l'indice de masse corporel (IMC), la recherche de signes extrapyramidaux, le contrôle de la pression artérielle, la glycémie, le taux de lipides sériques, l'ionogramme et électrocardiogramme (ECG) avec le calcul de l'espace QT corrigé ⁽¹³²⁾.

Les effets indésirables des antipsychotiques n'apparaissent pas tous avec la même fréquence. L'annexe 4 indique l'effet prédominant en fonction de la molécule.

Les dyskinésies aiguës sont fréquemment observées chez les patients traités par l'halopéridol, moins souvent avec : l'amisulpride, la chlorpromazine, l'olanzapine et la rispéridone. Un syndrome parkinsonien est retrouvé avec tous les neuroleptiques; rare avec l'aripiprazole, la clozapine et la quétiapine. On l'observe de manière plus fréquente avec la chlorpromazine et l'halopéridol. L'akathisie est fréquente chez les sujets traités par aripiprazole, chlorpromazine, halopéridol et rispéridone. Quant aux dyskinésies tardives, c'est un effet indésirable trouvé avec l'halopéridol surtout et moins fréquemment avec la chlorpromazine, l'olanzapine et la rispéridone. Tous les neuroleptiques abaissent le seuil épileptogène (surtout la clozapine et la chlorpromazine), on ne retrouve pas cet effet avec l'aripiprazole.

La prise de poids est un effet secondaire fréquent des antipsychotiques, à l'exception de l'aripiprazole. Lorsqu'un patient commence un traitement avec une plusieurs de ces molécules, il est nécessaire de surveiller les troubles du métabolisme qui peuvent être courants avec les neuroleptiques. Les dyslipidémies sont très nombreuses avec la chlorpromazine, la clozapine, l'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone. L'aripiprazole, par opposition aux neuroleptiques n'entraîne pas d'hyperglycémie pouvant conduire à un diabète de type 2.

Un autre trouble induit par les antipsychotiques est l'hyperprolactinémie, rencontrée surtout chez les personnes traitées par l'amisulpride, l'halopéridol ou la rispéridone. Si les troubles métaboliques sont trop importants, il est nécessaire de les corriger avec des traitements adjuvants.

Des effets anticholinergiques tels que sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire, confusion, sont habituels avec la chlorpromazine, la clozapine et l'olanzapine.

L'allongement de l'espace QT est l'effet indésirable le plus connu de cette classe pharmacologique. Il est susceptible de se manifester avec tous les antipsychotiques à l'exception de l'aripiprazole. A partir de ce tableau, on peut conclure que la molécule ayant le plus d'effets indésirables est la chlorpromazine (le tout premier antipsychotique neuroleptique).

- Autres psychotropes :

Les antipsychotiques ne sont pas les seules classes utilisées dans le traitement de la schizophrénie. En effet, du fait de la présence de différentes comorbidités, il est souvent nécessaire d'introduire d'autres molécules pour permettre une meilleure prise en charge. Lorsqu'il y a une comorbidité dépressive ou un trouble schizoaffectif, le patient se verra prescrire des antidépresseurs. Des thymorégulateurs peuvent également être utilisés dans le trouble schizoaffectif comme le lithium ou l'acide valproïque. Le recours aux benzodiazépines est nécessaire lorsqu'un patient est agité pour qu'il soit sédaté rapidement. Enfin, face à des formes de schizophrénie avec une agitation ou une angoisse importante, la prescription d'acide valproïque et de gabapentine est courante ⁽¹³⁵⁾.

- Prise en charge non pharmacologique ⁽¹³⁶⁾ :

L'hospitalisation : quand la prise en charge ambulatoire est devenue difficile ou impossible du fait du risque suicidaire, de l'agressivité, de délire ou d'angoisse importante, l'hospitalisation est la meilleure option pour préserver la santé et la sécurité du patient et celle de son entourage. Si les soins sont indispensables mais que la personne n'est pas en mesure d'y consentir, il reçoit des soins psychiatriques à la demande d'un tiers ou sur décision d'un représentant de l'état. La prise en charge commence en milieu hospitalier puis peut être poursuivie en ambulatoire dans un centre médico-psychologique (CMP), en hôpital de jour ou en centre d'accueil thérapeutique à temps partiel.

L'électroconvulsivothérapie (ECT) et la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (SMTR) : l'ECT a donné de bons résultats sur les formes sévères de schizophrénie; elle est indiquée dans les épisodes de catatonie résistants aux benzodiazépines ainsi que dans le trouble schizoaffectif. Les formes de schizophrénie comportant un risque suicidaire important et résistance aux traitements sont sensibles également à cette thérapeutique. La SMTR diminue l'intensité des hallucinations acoustico-verbales.

L'adaptation comportementale : elle favorise des stratégies auxquelles les patients font systématiquement appel pour diminuer leurs symptômes (notamment les hallucinations auditives).

La remédiation cognitive : elle améliore le traitement de l'information en ciblant l'attention, la mémoire, les fonctions exécutives, la métacognition (connaissances introspectives et conscientes qu'un individu a de ses propres états et processus cognitifs) et la cognition sociale.

L'éducation thérapeutique : elle est indispensable et doit se faire auprès de tous les patients afin qu'ils puissent comprendre le traitement, son effet sur la pathologie et ainsi favoriser l'observance.

3. Neurobiologie :

3.1 Le système endocannabinoïde :

3.1.1 Les récepteurs aux endocannabinoïdes :

Le système endocannabinoïde endogène implique deux types de récepteurs : le CB₁ et le CB₂. La découverte de ces récepteurs aux substances cannabinoïdes endogènes date pour le récepteur CB₁ de 1990 et le récepteur CB₂ de 1993. Leur existence fut suspectée dès 1987 par Allyn Howlett. Bien qu'ils soient sensibles aux mêmes ligands endogènes, ils ont un profil différent. En effet, leur mécanisme de transduction n'est pas le même, leur distribution dans l'organisme diffère et ils n'ont pas la même sensibilité aux différents agonistes et antagonistes (qu'ils soient d'origine naturelle ou synthétique).

Les récepteurs endocannabinoïdes sont ectomembranaires; ils sont couplés par une protéine G à l'enzyme adénylate cyclase qu'ils inhibent ⁽¹³⁷⁾ et/ou à un canal calcique de type N ⁽¹³⁸⁾. Les CB₁ sont associés aux protéines Gi et Go tandis que les CB₂ le sont surtout aux protéines de type Go.

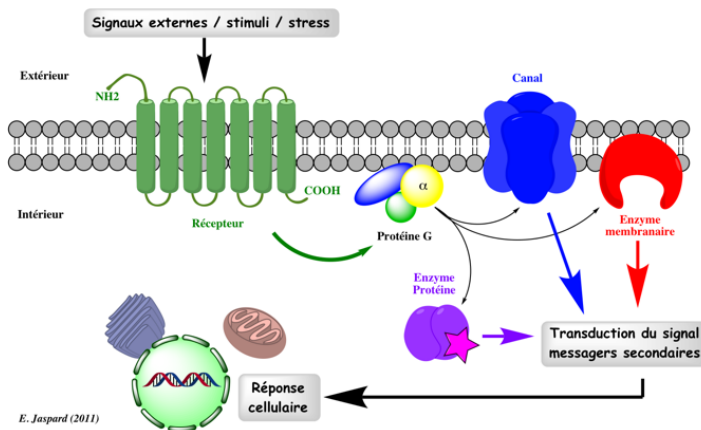


Figure 9 : Exemple d'activation des récepteurs couplés aux protéines G.

Lorsqu'un ligand se fixe sur son récepteur, la structure de la protéine G couplée au récepteur est modifiée. La protéine devient biologiquement active et elle agit à son tour sur un effecteur qui sera soit une enzyme catalysant la production de métabolites actifs dans la cellule, soit un canal ionique qui permet le passage à travers la membrane d'ions modulant le fonctionnement cellulaire.

- Les récepteurs CB₁ :

Ils ont été caractérisés en 1990 dans le cerveau de Rat grâce à l'utilisation d'analogues structuraux du delta9-THC radiomarqués. Les CB₁ sont en forte concentration dans des structures cérébrales impliquées dans la mémoire et la coordination motrice.

Chez le Rat, les récepteurs CB₁ sont présents à un haut niveau sur les axones et les terminaisons nerveuses et ils sont presque absents des somas et des dendrites ⁽⁷⁵⁾.

Chez l'Homme, leur présence au niveau des ganglions de la base (substance noire, globus pallidus, noyau caudé et putamen) et du cervelet explique les effets inhibiteurs produits par le cannabis sur les performances psychomotrices ainsi que sur la coordination motrice, alors que la localisation dans le cortex cérébral et l'hippocampe explique ses effets délétères sur la mémoire à court terme et les fonctions cognitives. On les trouve aussi dans la région péri-aqueducule et dans la corne dorsale de la moelle épinière, qui sont des centres de traitement des informations relatives à la douleur. Les récepteurs CB₁ sont également présents dans l'amygdale (qui participe au contrôle des émotions); dans l'hypothalamus (qui intervient dans le système endocrinien). Dans les deux dernières localisations citées, la densité des récepteurs CB₁ est d'un niveau moyen. En revanche, leur présence est peu importante dans le noyau accumbens (le circuit de la récompense). Leur nombre est faible aussi dans le tronc cérébral, ce qui explique l'absence de risque vital (dépression respiratoire) en cas d'abus de cannabis. Il n'existe pas aujourd'hui de cas recensé de mort par surdosage de cannabis, mais cependant, du fait des concentrations de plus en plus élevées de THC dans la plante (à cause de croisements entre espèces et des techniques de culture), les intoxications aiguës se présentent sous forme de plus en plus sévères avec des symptômes bruyants. Comme les récepteurs CB₁ sont présents dans le système thalamo-cortical, ils participent aux perturbations sensorielles induites par le cannabis. Une proportion infime de récepteurs CB₁ est présente dans plusieurs parties du corps comme les appareils génitaux masculins et féminins. Ces récepteurs se situent souvent au niveau présynaptiques (ce qui est cohérent avec l'action neuro modulatrice des endocannabinoïdes). Pour conclure, le profil des récepteurs CB₁ explique les effets du delta9-THC comme la diminution de l'activité locomotrice, l'euphorie, l'affaiblissement de la mémoire à court terme et des troubles de la coordination motrice. Cette répartition recouvre celle des récepteurs mono-aminergiques avec une importante localisation sur les neurones GABA et sur les récepteurs CB₁ ⁽¹³⁹⁾. Les récepteurs CB₁ sont aussi exprimés sur des neurones glutamatergiques, peptidergiques, cholinergiques et catécholaminergiques ⁽⁷⁵⁾.

- Les récepteurs CB₂ :

Ils sont présents sur des cellules du système immunitaire (lymphocytes, cellules hématopoïétiques, macrophages), présents dans les ganglions lymphatiques, la rate, le thymus. Ce profil de distribution serait associé aux effets immunodépresseurs exercés par le cannabis.

3.1.2 Les substances endocannabinoïdes :

L'organisme élabore des substances qui sont des agonistes des deux types de récepteurs endocannabinoïdes : CB₁ et CB₂. Ces substances sont des lipides dérivés de l'acide arachidonique, synthétisés par les neurones eux mêmes, par la glie, ainsi que d'autres cellules ⁽⁷⁵⁾. Ces substances font l'objet de différentes réactions enzymatiques après leur capture cellulaire. Ces composés sont considérés comme des neurotransmetteurs, bien qu'ils ne soient pas stockés dans des vésicules synaptiques en raison de leur structure lipidique. La synthèse des endocannabinoïdes se fait à la demande, ils sont capturés de manière sélective et inactivés par la Fatty Acid Amine Hydrolase (FAAH) et la monoacylglycérolipase. Il est bien établi que ces endocannabinoïdes peuvent agir sur la plupart des systèmes de neurotransmission. Il existe ainsi un lien entre le système endocannabinoïde et le système opioïde (voir infra).

- Anandamide :

C'est quelques années après la découverte du récepteur CB₁, que Devane et al. (1992) ont identifié un premier endocannabinoïde dans le cerveau du Porc ⁽¹⁴⁰⁾. L'anandamide, dont le nom complet est N-arachidonyléthanolamine (AEA), est un ester de l'acide arachidonique et de l'éthanolamine. Il résulte de l'hydrolyse de la N-arachidonylphosphatidyléthanolamine, catalysée par une phospholipase D.

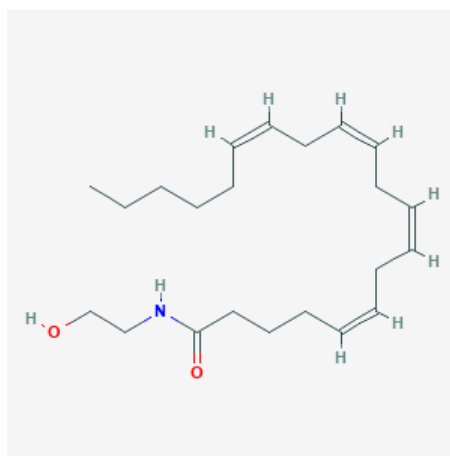


Figure 10 : Anandamide

C'est une molécule très différente du delta9-THC mais elle se lie comme lui aux récepteurs endocannabinoïdes. L'anandamide partage avec le THC et les autres cannabinoïdes la plupart des propriétés pharmacologiques exercées sur le système nerveux central et périphérique. Malgré sa faible affinité pour les récepteurs cannabinoïdes, l'anandamide induit une hypothermie, une analgésie et une diminution de l'activité locomotrice (tout comme le THC). Ses concentrations sont élevées dans les régions ayant une forte densité de récepteurs CB₁ (notamment l'hippocampe, le striatum, le cervelet et le cortex). L'anandamide joue un rôle régulateur de la libération des neurotransmetteurs, ces derniers exercent en retour un effet sur la libération d'anandamide. Les réponses induites par l'anandamide sont moins intenses et plus brèves que celles induites par le THC. Cette brièveté est due à l'enzyme FAAH. Les recherches dans ce domaine ont permis de développer un inhibiteur de la FAAH : l'AM404 ⁽¹⁴⁰⁾.

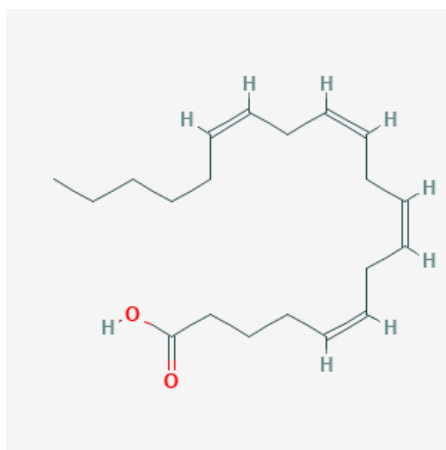


Figure 11 : Acide arachidonique

- 2-Arachidonoylglycérol :

Le 2-Arachidonoylglycérol (2-AG) a été découvert à partir de l'intestin canin. Il résulte du clivage entre l'inositol-1,2-diacylglycérol et par une phospholipase C. Il s'agit aussi d'un dérivé de l'acide arachidonique qui présente également une faible affinité pour les récepteurs CB₁ et CB₂. En revanche, ses concentrations cérébrales sont beaucoup plus importantes que celles de l'anandamide. Avant d'être inactivée par hydrolyse, cette substance peut reproduire les effets, mais en moins intense, induits par le THC ou l'anandamide. La concentration en 2-AG est 50 à 1000 fois supérieure à celle de l'anandamide (75).

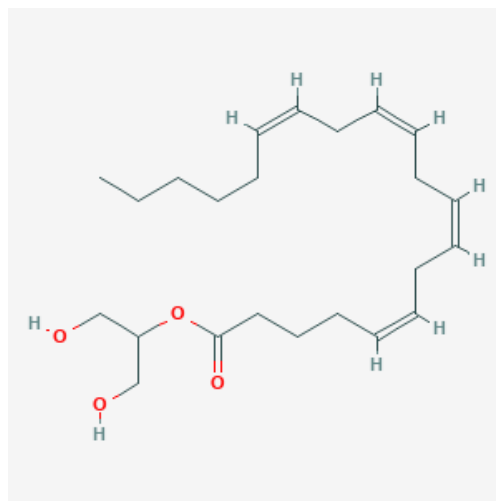


Figure 12 : 2-Arachinoylglycérol

3.1.3 Mécanisme d'action et rôle du système endocannabinoïde :

- Mécanisme d'action :

Au niveau présynaptique (141) : lorsque les récepteurs cellulaires sont activés par un ligand, il s'en suit une cascade de réactions cellulaires :

- dans un premier temps se produit une inhibition de l'activité adénylate cyclasique, conduisant à une diminution de la production de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) et par conséquent à une baisse des activités cellulaires dépendantes de celle-ci.
- vient ensuite l'ouverture des canaux potassiques, provoquant une hyperpolarisation qui s'oppose à l'arrivée du potentiel d'action.

- la fermeture des canaux calciques entraîne la diminution de l'exocytose vésiculaire des neurotransmetteurs.

Globalement, l'effet constaté est une inhibition de l'activité électrique des neurones similaire à celle produite par les opioïdes.

Il y a une augmentation de la libération de la dopamine dans le circuit de récompense. En l'absence de récepteur CB₁ sur les neurones dopaminergiques de ce circuit, qui sont inhibés par des neurones GABAergiques qui, eux, en comportent. Indirectement, les neurones dopaminergiques sont activés suite à la levée de l'inhibition des neurones GABAergiques provoquée par le THC.

Au niveau post-synaptique, les endocannabinoïdes peuvent fonctionner comme des messagers trans-synaptique dans le sens rétrograde. Après qu'ils aient été libérés à partir de la membrane des neurones post-synaptiques, les endocannabinoïdes traversent la synapse dans le sens inverse pour activer les récepteurs CB₁ pré-synaptiques et déclencher la réaction pré-synaptique décrite précédemment.

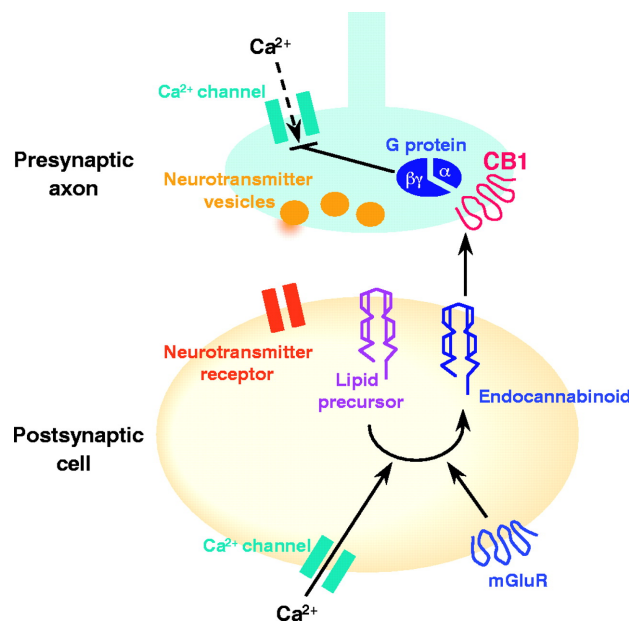


Figure 13 : Endocannabinoid signaling in the brain, d'après Wilson et Nicoll (2002).

- Rôle du système endocannabinoïde :

Les récepteurs CB₁ interviennent dans les processus cognitifs, la mémoire, le niveau du seuil nociceptif, ainsi que sur la coordination des mouvements.

Les interactions entre le système cannabinoïde et le système dopaminergique sont étroites. Plusieurs études montrent qu'une anomalie du système endocannabinoïde peut perturber la régulation des émotions qui, entre autres modulateurs, est régie par le système dopaminergique (142)(143). Une étude menée chez l'animal suggère que l'activation des récepteurs CB₁ altérerait le filtrage sensoriel au niveau limbique et pourrait ainsi favoriser la vulnérabilité aux troubles psychotiques (144).

De nombreuses études montrent que la consommation de cannabis facilite l'émergence de troubles schizophréniques chez les individus vulnérables à la dysrégulation dopaminergique (145,146,147).

En 2007, une étude a constaté des concentrations dix fois plus élevées de cannabinoïdes endogènes dans le liquide céphalorachidien (LCR) de personnes schizophrènes par rapport aux témoins. Ses auteurs ont vu dans cette augmentation une adaptation aux troubles psychotiques (148). Cette théorie avait été déjà exposée dans une autre étude (1999) de Leweke et al. Pour eux, cette augmentation de la concentration d'endocannabinoïdes dans le LCR est plus importante chez les patients ayant consommé du cannabis à plus de 20 reprises, que chez ceux qui n'en auraient consommé que 6 fois. Cela suggère que le taux d'anandamide est modifié par la consommation de cannabis. Dans la conclusion de cette étude, les concentrations plus élevées en endocannabinoïdes chez les patients schizophrènes suggèrent un dysfonctionnement de ce système qui pourrait participer à la pathogenèse de la maladie (149). Des études effectuées post-mortem ont mis en évidence une augmentation de la densité des récepteurs CB₁ dans le cortex préfrontal et dans le cortex cingulaire postérieur de patients schizophrènes (150)(151).

- Similitudes avec le système opiacé :

Les systèmes endocannabinoïdiques et opioïdiques comportent des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G. Leur activation entraîne, une augmentation de la conductance des canaux potassiques et une diminution de celle des canaux calciques. Les récepteurs cannabinoïdes et opioïdes sont des récepteurs présynaptiques. Leur activation inhibe la libération de nombreux neurotransmetteurs. S'agissant de leur répartition, ils

se situent au niveau des aires limbiques corticales et des régions cérébrales impliquées dans le contrôle nociceptif.

Les récepteurs CB₁ et *mu* sont présents sur une variété d'interneurones GABAergiques avec une fréquente colocalisation dans le striatum. Les deux systèmes entraînent des effets physiologiques similaires : hypothermie, antinociception, sédation, hypothermie.

3.2 Les effets du cannabis sur le système nerveux :

3.2.1 Interactions avec les différents neurotransmetteurs :

- Système dopaminergique :

Selon Bloomfield et al. ⁽¹⁵²⁾, l'activité des neurones dopaminergiques est modulée par le système endocannabinoïde. Les récepteurs CB₁ et les ligands endocannabinoïdes (l'anandamide et le 2-AG) sont présents à proximité des voies dopaminergiques comme dans le striatum par exemple. Ils exercent notamment un rétrocontrôle sur des neurones glutamatergiques et GABAergiques présynaptiques afin de moduler la transmission dopaminergique. Dans le noyau accumbens, qui est un élément majeur du système de récompense, l'anandamide et le 2-AG stimulent la libération de dopamine; cet effet est bloqué par l'antagoniste des récepteurs CB₁, le rimonabant. Cela indique donc que les effets dopaminergiques sur ce système méso-accumbique des endocannabinoïdes impliquent les récepteurs CB₁. Les effets de récompense ressentis par le sujet lorsqu'il consomme du cannabis sont dus à l'augmentation de la libération de dopamine liée à l'activation des neurones dopaminergiques. Des études sur l'activité métabolique du cerveau chez l'Homme ont utilisé l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et le TEP Scan (tomographie par émission de positons), mesurant indirectement les fonctions dopaminergiques par changement de la perfusion dans certaines aires cérébrales et du métabolisme du glucose. Ce dernier sert de marqueur de substitution dans l'activité cérébrale dans les zones où se projettent les neurones dopaminergiques. Chez l'Homme, l'usage aiguë de THC est associé à une augmentation de l'activité dans les régions frontales et sub-corticales. Les récepteurs CB₁ sont plus nombreux dans ces régions. Ces résultats sont davantage en lien avec les effets endocannabinoïdes qu'avec les mécanismes régis par la dopamine.

Certaines fonctions motrices sont modulées par le signal dopaminergique et doivent susciter une réponse plus importante suite aux changements induits par le THC lors de la transmission du signal dopaminergique. Par exemple, lors d'une étude pratique chez des sujets sains exposés de façon aiguë au THC, l'inhibition de la réponse motrice est associée à une libération corticale de dopamine et une IRM fonctionnelle montre que le THC atténue l'activation du cortex frontal inférieur droit ainsi que du cortex cingulaire antérieur, pendant l'inhibition de la réponse motrice ⁽¹⁵³⁾. Dans une autre étude sur des sujets sains exposés en aiguë au cannabis qui effectuent des tâches impliquant la mémoire de travail, le THC atténue l'activation du striatum (Bhattacharyya et al. ⁽¹⁵⁴⁾). La fonction de récompense a été étudiée chez des fumeurs de cannabis occasionnels. L'étude montre que le THC induit une diminution générale de la réponse du cerveau au rétrocontrôle dans des essais de récompense, en revanche l'activité d'anticipation du cerveau n'est pas affectée ⁽¹⁵⁵⁾.

En cas d'utilisation répétée de cannabis, le système dopaminergique connaît des modifications légèrement différentes de celles observées en cas d'utilisation ponctuelle. Des études utilisant le TEP scan montrent que la capacité de synthèse de la dopamine est réduite chez les consommateurs de cannabis (le niveau de la consommation est classée comme usage sévère de cannabis). Une capacité diminuée de la synthèse de la dopamine dans le striatum dorsal est directement associée à une diminution des niveaux de motivation ⁽¹⁵⁶⁾. Une réduction de la libération de dopamine dans le striatum ventral est associée à des émotions négatives et à une addiction comme l'a montré Volkow et al. ⁽¹⁵⁷⁾. Dans deux études différentes, les consommations de cannabis entraînent une diminution de la libération de dopamine lors de tests neurocognitifs, ce qui est inversement relié à la sévérité de la consommation de cannabis et à un déficit cognitif; notamment une mémoire de travail altérée ⁽¹⁵⁸⁾. Il existe une relation positive entre la durée de la consommation de cannabis et le stress induit par la libération de dopamine dans le système limbique. De plus, la densité de transporteurs de la dopamine chez les utilisateurs chroniques de cannabis est diminuée. Des données convergent vers l'idée que la fonction pré-synaptique dopaminergique est réduite chez ces consommateurs ⁽¹⁵²⁾.

L'exposition au THC entraîne non seulement une modification du système dopaminergique, mais il a été montré que chez des rongeurs, elle serait à l'origine d'anomalies de structure des neurones dopaminergiques. Ces changements de morphologie sont particuliers à certaines régions et incluent des réductions de la taille de cellules neuronales dans l'aire du tegmentum ventral ⁽¹⁵⁹⁾ ainsi qu'une augmentation de l'arborisation dans la partie ventrale du noyau accumbens et du cortex frontal ⁽¹⁶⁰⁾.

Le système endocannabinoïde joue un rôle important dans le développement du cerveau et une exposition au THC pendant sa maturation produit des altérations dans le système dopaminergique. Par exemple, une exposition au cannabis pendant la gestation est associée à une augmentation de l'expression de la tyrosine hydroxylase et de l'ARNm correspondant dans le cerveau d'un fœtus de Rat ⁽¹⁶¹⁾ et affecte l'expression du gène codant les récepteurs de la dopamine. Chez l'Homme, l'exposition au THC pendant la grossesse est associée à une diminution de l'expression du gène codant les récepteurs de la dopamine du type D₂ chez le fœtus ⁽¹⁶²⁾. Chez le Rat, deux études montrent qu'une exposition précoce à cette substance atténue la réponse dopaminergique aux stimuli qui libèrent la dopamine en temps normal, notamment au niveau de l'hypothalamus, du striatum, du cortex mésolimbique ⁽¹⁶³⁾ et du cortex frontal ⁽¹⁶⁴⁾.

Le système dopaminergique est impliqué dans l'émergence d'une psychose. Un cas rapporté en 2001 décrit une augmentation, au niveau du striatum, de dopamine après une intoxication au cannabis associée à une exacerbation de symptômes psychotiques chez un patient schizophrène ⁽¹⁶⁵⁾. Cependant toutes les études ne vont pas dans ce sens puisque certaines ont montré que les patients atteints de schizophrénie consommant du cannabis et ceux ayant un risque élevé de développer une schizophrénie, ont une libération atténuée de dopamine au niveau striatal lors d'un stress induit. Dans l'étude de Thompson et al. la conclusion est la même puisque les auteurs montrent que la libération de dopamine est atténuée chez les consommateurs de cannabis schizophrènes et qu'elle est relié directement à l'induction de symptômes psychotiques ⁽¹⁶⁶⁾. Une hypersensibilité des récepteurs D₂ post-synaptiques pourrait expliquer ce paradoxe, elle pourrait être due à une perturbation de la régulation d'endocannabinoïdes lors du signal de transduction de la dopamine. D'après cette dernière hypothèse, les patients souffrant de schizophrénie qui consomment de fortes doses de cannabis, présentent des taux d'anandamide diminués ⁽¹⁴⁸⁾. Néanmoins, Leweke et al., dans leur étude publiée en 2012, apportent un nouvel élément concernant le cannabidiol (qui est un des composants du cannabis mais qui ne semble pas présenter de propriétés psychoactives et une très faible affinité pour les récepteurs cannabinoïdes). Il augmenterait le taux d'anandamide dans le LCR : il contribuerait à diminuer les symptômes psychotiques ⁽¹⁶⁷⁾.

- Système GABAergique :

L'acide gamma-aminobutyrique (GABA) est un neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central. Selon Laaris et al., l'inhibition des courants inhibiteurs post synaptiques (IPSC) est due à l'activation des récepteurs CB₁ par le THC. Des coupes d'hippocampe de souris *knock-out* CB₁, c'est à dire dépourvues du gène codant le récepteur CB₁, ont permis de constater qu'aucun effet du THC n'est observable sur l'amplitude des IPSC ⁽¹⁶⁸⁾. Les cannabimimétiques baissent les niveaux corticaux de GABA. Les interneurons GABAergiques expriment des récepteurs CB₁ et leur stimulation inhibe l'activité interneuronale. Cette sélectivité à l'égard des interneurons GABA exprimant spécifiquement les récepteurs CB₁ explique en partie les effets du THC sur les fonctions cognitives et la mémoire.

- Système glutamatergique :

Des récepteurs CB₁ sont situés sur le versant présynaptique des neurones glutamatergiques hippocampiques où leur stimulation inhibe la libération du glutamate. Il est probable qu'un tel effet participe à l'altération des processus mnésiques impliquant l'hippocampe lors de la consommation de cannabis ⁽⁷⁵⁾.

- Système cholinergique :

Les récepteurs CB₁ se trouvent sur les terminaisons axonales des neurones cholinergiques. Les cannabimimétiques diminuent la libération d'acétylcholine (ce qui a pour conséquence un impact cognitif négatif).

- Autres neurotransmetteurs :

Les endorphines sont des neuropeptides endogènes. Elles sont sécrétées par le système hypothalamo-hypophysaire. Les effets du THC sont médiés par le système des endorphines, certaines activités pharmacologiques sont identiques à celles des cannabinoïdes, comme l'analgésie relative et l'inhibition locomotrice. La morphine stimule intensément l'activité locomotrice des souris (« running fit »).

Quant à la libération de noradrénaline, elle est inhibée par les agonistes cannabinoïdes.

La libération de dopamine dans la partie dorsale du striatum (qui est une région qui joue un rôle important dans les habitudes et les automatismes caractéristiques du comportement addictif et de la recherche compulsive de drogue) induite par un contexte particulier entraînant la libération de ce neurotransmetteur, pourrait elle-même être supérieure à celle induite par la drogue elle-même ce qui démontre le rôle important de l'environnement. Il est impliqué dans le renforcement positif, qui est un phénomène d'augmentation de dopamine dans le circuit mésocorticolimbique lorsque la prise initiale de drogue est associée au plaisir qu'elle procure ainsi que son contexte (170).

Des études d'imagerie cérébrale ont montré que chez les sujets dépendants, les taux physiologiques de dopamine sont supérieurs dans le noyau accumbens et il existe aussi une forte diminution de la fonction dopaminergique avec notamment une baisse du nombre de récepteurs D₂. Le déficit en récepteurs D₂ pourrait jouer un rôle majeur dans la vulnérabilité à devenir dépendant. La diminution de la transmission dopaminergique est à l'origine de la baisse généralisée du système de récompense aux effets de stimuli « naturels » (171). En utilisant la tomographie à positons pour mesurer les récepteurs de la dopamine qui assurent la régulation de la quantité de dopamine dans le cerveau, Leroy et al. ont observé une diminution d'environ 20% de ces récepteurs chez des sujets dépendants du cannabis et du tabac (172).

Selon Vanderschuren et Pierce, le passage du plaisir vers la dépendance passe par des phénomènes liés à l'automatisme dans lequel notre comportement qui est, au départ, motivé par une récompense, devient par la suite une habitude. Ils notent aussi une augmentation progressive de la motivation à consommer, également appelé sensibilisation ou tolérance inverse (173).

L'automatisme ou le comportement lié à l'habitude n'est pas affecté lorsque la récompense (effet de la drogue) devient moins attractive ou si l'action n'est plus nécessaire à l'obtention de la récompense. La consommation chronique de cannabis, et des autres drogues, entraînent de nombreuses adaptations cérébrales (appelées processus opposant ou allostasie) qui pourraient expliquer la présence d'un affect négatif (anxiété, irritabilité, dysphorie) chez le sujet dépendant, comme l'ont expliqué Koob et Le Moal (174). Face à ces différents phénomènes, les adolescents sont plus vulnérables à ces changements de structure cérébrale puisqu'en cas d'addiction on observe un hypofonctionnement des régions corticales et frontales (qui sont encore immatures à l'adolescence). A l'inverse une hyperactivation de l'amygdale, qui est déjà mature chez les adolescents est observée chez ces sujets.

3.2.3 Effet du THC sur la maturation cérébrale :

3.3 Vulnérabilité des patients schizophrènes aux effets du cannabis :

3.3.1 Génétique et addiction :

Tous les individus ne sont pas égaux face à l'addiction. Les interactions entre notre environnement et la génétique nous rendent plus ou moins vulnérables à développer une addiction. On considère que les facteurs génétiques augmenteraient de 50% le risque de développer une addiction à cause de leur participation aux effets plaisants des drogues, la tolérance ou le métabolisme par exemple ⁽¹⁷⁰⁾.

Chez l'Homme, il existe des défaillances dans trois circuits différents quand il y a une addiction ⁽¹⁷⁵⁾ :

- circuit des fonctions exécutives et du contrôle inhibiteur (cortex préfrontal, cortex cingulaire antérieur),
- circuit de la récompense (noyau accumbens, pallidum ventral),
- circuit de la motivation (en partie cortex orbitaire).

Par une étude sur des jumeaux, Tsuang et al. montrent que la vulnérabilité partagée à l'addiction au cannabis est influencée par des facteurs génétiques et environnementaux qui sont communs et spécifiques. Sur les 33% de la variance liée au facteur génétique, 11% sont de nature génétique spécifique alors que sur les 30% de la variance associée au paramètre « environnement familial », 12% sont liés à un facteur spécifique au cannabis ⁽¹⁷⁶⁾⁽¹⁷⁷⁾.

Dans une autre étude, Kendler et Prescott, sur 967 paires de jumelles, déterminant la part des facteurs environnementaux et génétiques montrent qu'elle est influencée par les modalités de consommation de cannabis. En cas d'usage simple ils ont trouvé que les deux types de facteurs influencent pratiquement de la même manière (40% pour la génétique et 35% pour l'environnement) tandis que pour un usage intensif, un abus ou une dépendance, les facteurs génétiques jouent un rôle beaucoup plus important, respectivement 79%, 72% et 62% ⁽¹⁷⁸⁾. Des résultats similaires ont été rapportés par Kendler et al. dans une étude sur une cohorte de 1198 paires de jumeaux. Les estimations de l'héritabilité étaient de 33% pour l'usage, 84% pour l'usage intensif, 74% pour l'abus et 58% pour la dépendance ⁽¹⁷⁹⁾. Une autre étude avec les deux sexes de jumeaux/jumelles portant sur 6265 jeunes adultes jumeaux ou jumelles a eu des résultats

concordant avec les études précédentes. Dans cette étude 44,7% de la variance de la dépendance au cannabis pourraient être mis sur le compte de facteurs génétiques ⁽¹⁸⁰⁾.

Les troubles du comportement chez l'enfant constituent un facteur de risque pour le développement d'une future dépendance au cannabis et à d'autres substances psychoactives. L'addiction au cannabis pourrait partager avec celle des autres drogues une dysrégulation de la libération de la dopamine dans le noyau accumbens qui fait partie de la voie finale commune aux différentes addictions. Selon de nombreuses études menées chez l'Homme et l'animal, il existe un point commun aux substances addictives : l'augmentation de la concentration de dopamine dans les circuits de récompense et du plaisir (noyau accumbens : striatum ventral). L'hypothèse d'une anomalie dopaminergique du système de récompense dans l'addiction est étayée par de nombreuses études d'imagerie notamment chez les sujets dépendants au cannabis entre autres drogues ⁽¹⁸¹⁾.

Une association a été établie entre le polymorphisme Val I du gène du récepteur de la dopamine D₃ et l'abus de substance chez les patients schizophrènes ainsi que chez les toxicomanes. Le gène CNR1 codant le récepteur cannabinoïde central est un gène candidat logique pour la vulnérabilité à développer une dépendance au cannabis. En effet, une association significative a été détectée entre un haplotype du gène CNR1 et un faible développement des symptômes de dépendance au cannabis chez des adolescents qui en consomment. La première liaison des symptômes de dépendance au cannabis montre que deux régions ont été identifiées sur le gène : l'une sur le chromosome 3q21 et l'autre sur le chromosome 3q34 ⁽¹⁷⁸⁾.

3.3.2 Génétique et schizophrénie :

Depuis la seconde moitié du XX^{ème} siècle, l'épidémiologie génétique en psychiatrie a connu un grand essor; ses travaux ont permis de faire avancer les recherches en génétique. En effet, les études d'agrégation familiale sont en faveur de l'existence d'une concentration familiale de schizophrénie, sans transmission mendélienne reconnaissable (c'est à dire sans transmission simple à partir d'un seul gène). Le risque de développer la maladie chez les frères et soeurs de patients schizophrènes est de 9%, et de 13% chez les enfants de personnes atteintes de schizophrénie : cela représente un risque 10 fois supérieur par rapport à la population générale. On atteint même les 46% chez des enfants dont les deux parents seraient atteints de cette maladie.

Chez les jumeaux monozygotes, si l'un d'eux est atteint de schizophrénie, le risque pour l'autre jumeau varie entre 40% et 70%, ce qui montre que la survenue de la schizophrénie n'est pas seulement une affaire de génétique mais dépend aussi de facteurs environnementaux ⁽¹⁸²⁾.

Il n'est pas possible aujourd'hui d'identifier les gènes responsables de la schizophrénie. Ce constat s'explique en partie par le mode de transmission du locus et la spécification des paramètres concernant cette transmission qui sont complexes et mal connus. Néanmoins, beaucoup d'études se sont focalisées sur le gène de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT), le gène codant l'enzyme de dégradation des catécholamines (la dopamine entre autre). Un polymorphisme fonctionnel (Val158Met) module la dopamine du cortex préfrontal. Les individus porteurs de l'allèle Met/Met, qui ont une activité enzymatique de la COMT diminuée, ont un niveau basal de dopamine supérieur au niveau de leurs synapses préfrontales, comparée aux individus présentant l'allèle Val/Val. Il existerait donc un lien entre le polymorphisme génétique de la COMT et l'activité de certaines régions cérébrales impliquées dans les symptômes de la schizophrénie ⁽¹⁸³⁾. Une étude réalisée par Caspi et al. a montré qu'il existait une interaction gène/environnement dans la survenue de phénomènes psychotiques. Avec une cohorte de 1037 enfants nés au cours d'une période allant de avril 1972 à mars 1973, les auteurs ont mis en relation le polymorphisme du gène COMT avec la survenue de symptômes psychotiques schizophréniformes chez les consommateurs de cannabis et ces sujets étant porteurs de l'allèle Val/Val ⁽¹⁸⁴⁾.

Dans une autre étude, Nieman et al. ont étudié l'interaction entre le polymorphisme Val158Met et le développement de psychose chez 147 jeunes adultes répondant aux critères ARMS (At-Risk Mental State) c'est à dire qui présentent un état mental à risque de développer une psychose. Les résultats ont montré que les sujets qui consommaient du cannabis toutes les semaines ont présenté des symptômes positifs plus graves. Ces effets sont plus marqués pour les porteurs de l'allèle Val et voire plus s'ils sont homozygotes Val/Val ⁽¹⁸⁵⁾.

Certaines pistes suggèrent des bases génétiques communes entre l'abus de cannabis et la schizophrénie. En effet, une hypothétique association entre l'abus de substances chez les schizophrènes et certains polymorphismes de l'exon 1 du récepteur CB₁ a été étudiée par Leroy et al. (2001) ⁽¹⁸⁶⁾. Une autre étude suggère que certains variants alléliques du récepteur CB₁ seraient moins fréquents chez les schizophrènes les plus sensibles aux effets du cannabis. Certains polymorphismes du gène CNR1 codant le récepteur CB₁ pourraient être associés aux schizophrénies hétérozygotes ⁽¹⁸⁷⁾, cependant cette dernière hypothèse est à prendre avec précaution puisque d'autres études ne sont pas parvenues aux mêmes conclusions ⁽¹⁸⁸⁾.

3.3.3 Anomalies neurodéveloppementales chez les schizophrènes :

Selon le modèle de vulnérabilité au stress de Ciompi établi en 1987, l'apparition de la schizophrénie serait la conséquence d'une réaction des individus porteurs de facteurs de risque. La schizophrénie serait donc une réaction pathologique dans un contexte de vulnérabilité individuelle. Ce modèle est basé sur les rémissions spontanées et les rechutes qui plaident en faveur d'interventions extérieures qui régleraient la maladie.

Pour Ciompi, des facteurs psychosociaux et biologiques définis aboutiraient à un terrain prémorbide (avec une vulnérabilité particulière) qui se traduit par des anomalies dans le traitement de l'information ainsi qu'une vulnérabilité face au stress. Face à celle-ci, des facteurs de stress venant s'ajouter (en particulier au moment de l'adolescence) pourraient entraîner l'apparition d'un état psychotique, avec soit une rémission complète (25% des cas) ou bien une invalidité sévère (35% des cas) ⁽¹⁸⁹⁾.

Des anomalies de structures cérébrales chez les schizophrènes ont été retrouvées dans environ 50 régions du cerveau à partir d'une métaanalyse de 15 études, appliquant la technique du « voxel-based morphometry », qui est une technique utilisée en neuro imagerie consistant à mesurer les différences de concentration de tissus cérébrales dans différentes régions en comparant plusieurs images. Selon Honea et al., le gyrus temporal supérieur gauche et le lobe temporal médian gauche sont des régions dans lesquelles des anomalies ont été constatées dans plus de la moitié des cas. Cependant, ces différences ne sont ni sensibles, ni spécifiques pour être utilisées à des fins diagnostiques mais elle peuvent être exploitées pour un diagnostic différentiel ⁽¹⁹⁰⁾.

Grâce à la neuro-imagerie, Barbalat et Franck ⁽¹⁹¹⁾ ont répertorié les principales anomalies cérébrales trouvées chez des patients schizophrènes, parmi elles on trouve :

- une réduction du volume cérébral total;
- un élargissement des ventricules latéraux;
- une diminution du volume des régions frontales ayant pour conséquence une altération de la métacognition, des fonctions exécutives, de la mémoire de travail, de la régulation sensorielle. Mais également une désorganisation, des symptômes négatifs, une dépression, une catatonie;
- une diminution des noyaux gris centraux, entraînant des symptômes positifs et une catatonie;
- une diminution des régions temporales à l'origine d'hallucinations acoustico-verbales, une altération de l'expression émotionnelle, une désorganisation du langage et de la pensée, de troubles de la mémoire à long terme;

- une diminution du volume du système limbique, entraînant une hostilité et des troubles de l'humeur;
- une diminution du volume du thalamus et du cervelet, qui peut faire apparaître des signes neurologiques mineurs;
- une altération du tractus des fibres de substance blanche, à l'origine de symptômes positifs.

Un autre modèle neurodéveloppemental de la schizophrénie a été introduit par Clouston en 1891; il a été documenté par la suite avec de nombreuses études de neuro-imagerie. Selon cette hypothèse, il existerait une phase de latence durant laquelle des lésions cérébrales précoces pourraient engendrer plus tardivement des symptômes psychotiques. Des modèles animaux vont dans le sens de l'hypothèse neurodéveloppementale : sur des rats ayant subi des lésions pharmacologiquement induites dans la partie ventrale de l'hippocampe; il s'en est suivi une vulnérabilité accrue au stress, d'apparition tardive (à la puberté), s'accompagnant de déficits spécifiques comme l'inhibition de la réaction de sursaut provoqué par un stimulus externe. Ces troubles sont améliorés par un traitement neuroleptique ⁽¹⁹²⁾. Selon Erb et Franck, grâce à des études anatomopathologiques, une altération cytoarchitecturale des neurones a été observée, comme la présence de désorganisation ou une diminution de la taille des neurones en particulier dans le cortex entorhinal ainsi que dans le cortex frontal ⁽¹⁹²⁾.

Une étude par IRM montre qu'après cinq ans de consommation de cannabis, survient une accélération de la diminution du volume cérébral chez les patients schizophrènes consommateurs de cannabis par rapport aux patients schizophrènes non consommateurs et aux sujets témoins. Dans cette étude, il existait une perte de substance grise et un élargissement des ventricules latéraux chez les schizophrènes par rapport aux témoins. Ces anomalies étaient plus marquées chez les patients consommateurs de cannabis ⁽⁶²⁾. Une étude cas-témoin a constaté une diminution de la densité de substance grise au niveau du cortex cingulaire postérieur droit, structure riche en récepteurs CB₁ ⁽¹⁹³⁾. Une autre étude cas-témoin a observé une diminution de la densité de la substance grise au niveau du cortex cingulaire antérieur ⁽¹⁹⁴⁾.

A partir de ces anomalies neurodéveloppementales constatées chez des patients schizophrènes, on peut parler de la neurotoxicité du cannabis. La toxicité du cannabis sur le système nerveux n'est pas encore bien établie à ce jour puisque les résultats des études publiées sont contradictoires. Par exemple, l'étude de Chan et al. montre des effets toxiques sur les neurones d'hippocampe en culture (un rétrécissement des corps cellulaires et des noyaux avec des brins d'ADN cassés signes

de l'apoptose des neurones) ⁽¹⁹⁵⁾. Une autre étude post mortem chez l'Homme montre que la densité des récepteurs CB₁ est diminuée chez des consommateurs de cannabis. En revanche, deux études en IRM anatomique ne montrent pas de différence de volume de substance blanche, grise, ni de différence de volume de l'hippocampe spécifique chez de grands consommateurs comparés à des non consommateurs ⁽¹⁹⁶⁾⁽¹⁹⁷⁾. Une autre étude met en évidence une neurotoxicité du cannabis. En comparaison avec des témoins sains, il a été observé une diminution de la densité de la substance grise hippocampique droite, de la substance blanche au niveau du lobe pariétal gauche et une augmentation de la densité de substance grise du gyrus paracentral bilatéral, du thalamus droit, de la substance blanche située autour des gyri parahippocampiques et fusiformes gauches chez des consommateurs de cannabis (Matochik et al ⁽¹⁹⁸⁾).

Chambers et al ont suggéré que certaines anomalies neuro-biologiques propres à la schizophrénie pourraient favoriser la vulnérabilité aux conduites addictives. Ces anomalies seraient d'origine neurodéveloppementales survenant précocement dans la vie des schizophrènes mais ne s'exprimeraient qu'à l'adolescence. Certaines anomalies de l'hippocampe liées à la schizophrénie entraîneraient une hyperactivité des neurones dopaminergiques du noyau accumbens comparable à celle induite par la consommation de cannabis (et d'autres drogues) et qui augmenteraient la vulnérabilité aux addictions. De plus, le contrôle inhibiteur du cortex préfrontal sur la consommation des substances addictives serait altéré chez les patients schizophrènes ⁽¹⁹⁹⁾.

La consommation de cannabis entraîne donc une détérioration de la mémoire de travail (lors d'une consommation régulière). Il existe une diminution des performances, liées au cannabis, dans la mémoire de travail chez les deux groupes de consommateurs (témoins et schizophrènes), couplées à des anomalies structurales au sein du striatum, du globus pallidus, du thalamus. Ces anomalies étant plus marquées chez les schizophrènes. Les variations de la forme du striatum et du thalamus constatées chez les consommateurs de cannabis sont en lien avec l'altération de la mémoire de travail ainsi qu'avec la précocité de la consommation dans les deux groupes ⁽²⁰⁰⁾.

4. Etude cas-témoin au Centre Hospitalier du Rouvray :

4.1 Présentation de l'étude :

Pour illustrer cette revue, j'ai entrepris de mener une étude au Centre Hospitalier du Rouvray, dans le service d'addictologie, du docteur Defay-Goetz (les données ont été recueillies au mois de septembre 2017). Il s'agit d'une étude cas-témoin, le groupe témoin est constitué de patients schizophrènes qui ne consomment pas de cannabis (cette donnée est confirmée par des tests urinaires réalisés au cours de l'hospitalisation par l'équipe soignante). L'autre groupe est donc constitué de patients schizophrènes qui consomment du cannabis. La quasi totalité des patients hospitalisés dans l'unité Jean-Pierre Pot ne consomme pas exclusivement du cannabis, j'ai donc choisi de ne pas exclure les patients polyconsommateurs mais ce paramètre sera évidemment précisé dans les résultats.

Pour constituer le groupe « cas », j'ai sélectionné les patients hospitalisés pendant les années 2014, 2015 et 2016. Un patient qui aurait été hospitalisé sans interruption pendant ces trois années n'est compté qu'une seule fois.

Pour le groupe « témoin », il était difficile de trouver des patients non consommateurs alors que nous sommes dans un service d'addictologie. Pour y remédier, j'ai sélectionné des patients de l'unité Lacan (service de psychiatrie générale) hospitalisés au cours de l'année 2016.

Au final l'étude porte sur 86 personnes : 45 personnes dans le groupe « cas » et 41 dans le groupe « témoin ». Les paramètres choisis pour comparer les deux groupes sont les suivants : le sexe, l'âge au cours de l'hospitalisation, la durée moyenne de séjour, le nombre d'hospitalisation sur une année, la consommation de cannabis, le dépistage urinaire positif durant l'hospitalisation, les traitements et leurs posologies. En ce qui concerne les traitements, n'ont été recensés que les neuroleptiques, anxiolytiques, hypnotiques, anti-dépresseurs, thymo-régulateurs et traitement de substitution aux opiacés. Comme précisé précédemment l'addiction à plusieurs substances est précisée.

Le but de cette étude cas-témoin est de déterminer la durée moyenne d'hospitalisation, le nombre d'hospitalisations par an, les posologies des traitements et leur nature, chez les patients schizophrènes consommant du cannabis.

4.2 Résultats :

L'annexe 4 regroupe toutes les données de l'étude. Afin de faciliter la lecture des résultats, ces derniers seront présentés sous forme de tableau.

Tableau XVI : Proportion d'hommes et de femmes.

Sexe	Homme (n)	Femme (n)
Groupe « cas »	42 (93,3%)	3 (6,7%)
Groupe « témoin »	27 (65,9%)	14 (34,1%)

Tableau XVII : Proportion par tranches d'âge.

Âge	18-25 ans	26-45 ans	plus de 45 ans
Groupe « cas »	8,9 %	71,1 %	20 %
Groupe « témoin »	9,8 %	46,3 %	43,9 %

Tableau XVIII : Proportion par durée de séjour.

Durée moyenne de séjour	1-14 jours	15-30 jours	plus de 30 jours
Groupe « cas »	20 %	66,7 %	13,3 %
Groupe « témoin »	24,4 %	61 %	14,6 %

Tableau XIX : Proportion du nombre d'hospitalisation sur une année.

Nombre d'hospitalisation par an	Une fois	Plus d'une fois
Groupe « cas »	73,3 %	26,7 %
Groupe « témoin »	90,2 %	9,8 %

Tableau XX : Nombre de personnes testées positive au dépistage de THC au cours de l'hospitalisation.

Dépistage positif au THC au cours de l'hospitalisation	Oui (n)	Non (n)	Non précisé (n)
Groupe « cas »	27	16	2
Groupe « témoin »	0	41	0

Tableau XXI : Proportion de personnes présentant une addiction à d'autres substances que le cannabis.

Autres addictions	Oui	Non
Groupe « cas »	60 %	40 %
Groupe « témoins »	19,5 %	80,5 %

Tableau XXII : Nombre de molécules différentes, groupe cas et groupe témoin.

Nombre de traitements (molécules différentes)	1	2	3	4	5	6	7	8
Groupe « cas »	2,3 %	20,9 %	25,6 %	14 %	18,6 %	9,3 %	7 %	2,3 %
Groupe « témoin »	20,5 %	43,6 %	7,7 %	20,5 %	7,7 %	0 %	0 %	0 %

Tableau XXIII : Nombre de neuroleptiques prescrits par rapport aux groupes cas et témoin.

Nombre de neuroleptiques prescrits	1	2	3	4
Groupe « cas »	14 %	60,5 %	18,6 %	4,7 %
Groupe « témoin »	43,6 %	35,9 %	12,8 %	7,7 %

Dans le groupe des patients schizophrènes consommant du cannabis, sur 43 sujets (les calculs ne sont pas basés sur 45 personnes puisqu'on ne connaît pas les traitements de 2 personnes), 2 personnes sont traitées par la clozapine : un patient reçoit 500mg par jour et le second 300mg par jour. Dans le groupe témoin, trois personnes sur 39 (comme dans le groupe précédant 2 personnes

sont exclues puisque je n'ai pas eu connaissance de leur traitement) reçoivent de la clozapine : une personne prend 450mg par jour et les deux autres 200mg par jour.

En ce qui concerne les neuroleptiques par voie injectable, 37,2% des patients schizophrènes consommant du cannabis sont traités par injection contre 46,2% des patients non consommateurs. Les patients consommateurs sont 60,5% à avoir un traitement comportant des anxiolytiques et/ou des hypnotiques, alors que pour le groupe témoin cela ne représente que 33,3%.

4.3 Interprétation des résultats :

Dans les deux groupes, nous remarquons que le nombre d'hommes est plus important dans les deux cas, avec un écart encore plus net dans le groupe des patients schizophrènes consommateurs de cannabis (les hommes sont 14 fois plus nombreux). En ce qui concerne les résultats de la proportion par tranche d'âge, ils sont cohérents comparés aux données retrouvées dans les chapitres précédents. En effet, les plus nombreux à consommer du cannabis sont les personnes de 26 à 45 ans chez les patients des deux groupes.

Les patients schizophrènes ne consommant pas de cannabis ont une durée moyenne de séjour comprise entre 1 et 14 jours dans 24% des cas contre 20% chez les patients consommateurs. Pour la majorité de ces derniers, le séjour dure entre 15 et 30 jours. La proportion de patients schizophrènes hospitalisés plus de 30 jours est équivalente entre les consommateurs de cannabis et les non-consommateurs (respectivement 13,3% et 14,6%). Néanmoins, cet écart n'est pas très marqué et, dans l'annexe 5, on remarque que trois personnes ont eu une durée d'hospitalisation extrêmement longue, ce qui peut biaiser le résultat. En revanche, les patients schizophrènes consommateurs de cannabis sont beaucoup plus nombreux à avoir été hospitalisés plus d'une fois au cours d'une année si on les compare au groupe témoin (respectivement 26,7% et 9,8%).

Dans le groupe témoin, aucun patient n'a été contrôlé positif au THC pendant son hospitalisation. Dans l'annexe 5, le patient 41 est inclus dans le groupe « cas » puisqu'il a déclaré dans le dossier être sevré de cannabis mais son dépistage urinaire s'est avéré positif durant le séjour. Ils sont nombreux dans le groupe de patients consommateurs à avoir été contrôlés positifs au dépistage urinaire (27 personnes sur 43 !). Même au cours d'une hospitalisation les patients parviennent à s'approvisionner pour consommer dans l'enceinte de l'hôpital. Ce qui pose la question de la

compliance aux traitements : est-il possible de faire adhérer un patient à son traitement s'il n'est pas possible de le sevrer de cannabis pendant son hospitalisation ?

La plupart des schizophrènes ne sont pas uniquement dépendants au cannabis. 60% d'entre eux présentent une addiction à une ou plusieurs autres drogues que le cannabis (surtout l'alcool et la cocaïne) comparés à 19,5% pour le groupe témoin. Le tabac n'a pas été inclus dans les autres addictions puisque que la totalité des patients de cette étude en sont dépendants.

Les différences entre les deux groupes sont plus marquées en ce qui concerne les traitements, par les neuroleptiques, les anxiolytiques, les hypnotiques et les thymo-régulateurs. Dans le groupe « témoin », la majorité des patients a une prescription comportant une à deux molécules. Tandis que dans le groupe des consommateurs de cannabis, la majorité des sujets a deux à trois molécules différentes. 19% des personnes sont traitées par cinq molécules. Le nombre maximum de médicaments est de huit, ce qui n'est pas le cas chez les patients schizophrènes non consommateurs. Cela suggère que le cannabis entraîne une certaine résistance aux traitements neuroleptiques puisqu'il est nécessaire de multiplier les molécules afin de maîtriser les symptômes. Les neuroleptiques par voie injectable sont utilisés chez 37% des patients schizophrènes consommateurs et chez 46% chez les non consommateurs. Quant à la clozapine, elle est prescrite à 2 personnes sur 43 dans le groupe « cas », à des doses de 500mg et 300mg. Chez les patients non consommateurs, 3 personnes sur 39 sont sous clozapine (2 personnes prennent 200mg par jour et 1 personne prend 450mg par jour). Selon le Vidal, la posologie moyenne efficace est située entre 200 et 450mg par jour. On peut se demander si le cannabis est à l'origine d'une relative résistance à cette molécule. On aurait penser que les schizophrènes consommant du cannabis auraient été plus nombreux à être traités par la clozapine, mais au vu des effets indésirables graves que cette molécule peut entraîner, notamment l'agranulocytose, ce traitement ne doit être prescrit qu'aux patients se soumettant à la surveillance hématologique qu'il impose. Vu l'instabilité de certains patients schizophrènes consommateurs de cannabis, la clozapine n'est peut être pas adaptée. Concernant les neuroleptiques, les patients consommateurs de cannabis ont en majorité au moins deux neuroleptiques dans leur traitement et ils sont 60,5% à recevoir en plus un traitement anxiolytique et/ou un traitement hypnotique. Dans le groupe « témoin », la majorité des patients ne prend qu'un seul neuroleptique, 33,3% ont des anxiolytiques et/ou des hypnotiques.

Cette étude, n'a pas mis en évidence de grandes différences entre les deux groupes (consommateurs et non consommateurs de cannabis), plusieurs points montrent que la consommation de cannabis modifie l'affection chez les patients schizophrènes : le nombre de molécules prescrites, le nombre d'hospitalisation sur une année, les traitements adjuvants aux neuroleptiques et la posologie de la clozapine.

Conclusion

A l'heure où la question de la légalisation du cannabis envahit les débats politiques et où certains pays, comme les Etats-Unis, ont franchit le cap d'en légaliser son usage à des fins récréatives, il est nécessaire de rappeler que le cannabis n'est pas une drogue douce ou « naturelle » comme certains osent l'affirmer.

Son accessibilité et son prix en font la drogue la plus abordable de toutes, c'est une des raisons qui place les français premiers consommateurs en Europe. Outre ses effets somatiques (augmentation du risque de cancer), la consommation de cannabis a des conséquences psychiques (affectation de la mémoire et des fonctions cognitives), elle représente un fléau pour les patients atteints de schizophrénie. La consommation de cannabis donne l'illusion à certains patients qu'elle améliore leurs symptômes, notamment le repli social. En réalité, cette drogue accentue la symptomatologie positive de la maladie, tels que les hallucinations, les délires de persécution. La consommation de cannabis a également un impact sur la prise en charge des patients schizophrènes. En effet, les personnes consommant du cannabis adhèrent moins à leurs traitements que les patients qui n'en consomment pas, entraînant des hospitalisations plus fréquentes, plus longues, ainsi que des traitements plus lourds. Autre point important : la consommation de cannabis peut entraîner une résistance aux traitements.

S'il n'est pas parfaitement démontré que le cannabis peut déclencher une schizophrénie, il est en tout cas prouvé que chez les personnes vulnérables, sa consommation pouvait être un facteur précipitant le début de la maladie de plusieurs années. Il est donc indispensable de faire une prévention précoce, régulière, intense et efficace auprès des plus jeunes et de leur famille en leur expliquant tous les risques encourus lors de la consommation de cannabis mais aussi auprès des patients, dans le but d'améliorer leur prise en charge.

Annexes

Annexe n°1 : Questionnaire CAST

Source : Observatoire français des drogues et des toxicomanies (<https://www.ofdt.fr/test-CAST.pdf>)

Au cours des 12 derniers mois, avez-vous fumé du cannabis ?

Non

Oui

Au cours des 12 derniers mois...	Jamais	Rarement	De temps en temps	Assez souvent	Très souvent
<i>Une seule réponse par ligne</i>					
Score	0	1	2	3	4
1 Avez-vous fumé du cannabis avant midi ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 Avez-vous fumé du cannabis lorsque vous étiez seul(e) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 Avez-vous eu des problèmes de mémoire quand vous fumiez du cannabis ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 Des amis ou des membres de votre famille vous ont-ils dit que vous devriez réduire votre consommation de cannabis ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 Avez-vous essayé de réduire ou d' arrêter votre consommation de cannabis sans y arriver ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 Avez-vous eu des problèmes à cause de votre consommation de cannabis (dispute, bagarre, accident, mauvais résultats à l'école...) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nombre de réponse(s)	<input type="text"/> x 0	+ <input type="text"/> x 1	+ <input type="text"/> x 2	+ <input type="text"/> x 3	+ <input type="text"/> x 4
	Total <input type="text"/>				

Annexe n°2 : Prévalence de la consommation de cannabis au cours de l'année écoulée chez les jeunes adultes (15-34 ans) en pourcentage, d'après l'OEDT.

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Espagne		17,1	18,9	20			20,1		18,9	19,2	18,2	16,8	16,8	16,8	16,8	16,8	16,8
Royaume-Uni (Angleterre et Pays de Galles)	19,6	19,2	20		17,8	16,1	15,3	13,5	14,2	11,7	12,1		10,3		11,4		11,4
Irlande				8,2		9,6	10	10,4				10,4	11,1	12,1	12,9	13,9	
Finlande	5	5,7	7,1		6,7	7,5		8,9	9,6		11,4		12,5		13,5		
Bulgarie						3,2		4,2	6,1	6,4	7,1	7,9	8,2	8,6	9,2		10
Suède	1,4		3,2	4,3	5,4		5		4,3	6,8	6,1		6,8	6,1	6,4		7,5
Roumanie								0,7			0,4	1,4	2,5	3,2	3,9	5	5,7

Annexe n°3 : Estimation de la prévalence d'usage problématique de cannabis

Source : Bulletin statistique 2018 de l'Observatoire Européen des drogues et des toxicomanies

CANNABIS

Pays	Estimations de prévalence				Patients admis en traitement au cours de l'année		
	Population générale			Population scolaire	Patients usagers de cannabis en % des patients admis en traitement		
	Année de l'enquête	Vie, adultes (15-64 ans)	12 derniers mois, jeunes adultes (15-34 ans)	Vie, élèves (15-16 ans)	Tous les patients admis en traitement	Patients admis en traitement pour la première fois	Patients admis en traitement traités antérieurement
	%	%	%	% (comptage)	% (comptage)	% (comptage)	
Belgique	2013	15,0	10,1	18	33,9 (3 565)	51,7 (2 016)	23,7 (1 456)
Bulgarie	2016	8,3	10,3	27	4,7 (80)	8,5 (15)	2,1 (12)
République tchèque	2016	26,6	19,4	37	11,8 (1 195)	16,4 (776)	7,8 (419)
Danemark ⁽¹⁾	2017	38,4	15,4	12	69,6 (2 983)	76 (1 529)	62,9 (1 345)
Allemagne ⁽²⁾	2015	27,2	13,3	19	39,5 (34 292)	56,2 (15 097)	32 (19 195)
Estonie	2008	–	13,6	25	1 (3)	2,3 (2)	0,6 (1)
Irlande	2015	27,9	13,8	19	26,6 (2 381)	41,2 (1 450)	16,8 (852)
Grèce ⁽²⁾	2015	11,0	4,5	9	23 (984)	39,7 (687)	11,7 (295)
Espagne	2015	31,5	17,1	31	33,1 (15 676)	47 (11 185)	17,7 (3 448)
France	2016	41,4	21,5	31	62,5 (28 998)	77,9 (11 601)	42,3 (7 240)
Croatie	2015	19,4	16,0	21	-	59,5 (458)	-
Italie	2017	33,1	20,7	19	20,3 (9 872)	29,6 (6 394)	12,9 (3 478)
Chypre	2016	12,1	4,3	7	57,5 (501)	73 (333)	32,2 (96)
Lettonie	2015	9,8	10,0	17	22,1 (194)	34,1 (158)	8,7 (36)
Lituanie	2016	10,8	6,0	18	6,7 (159)	27,1 (89)	3,2 (66)
Luxembourg	2014	23,3	9,8	16	32,8 (87)	67,7 (44)	24,8 (36)
Hongrie ⁽²⁾	2015	7,4	3,5	13	56,7 (2 323)	63 (1 763)	40,7 (441)
Malte	2013	4,3	–	13	10,7 (193)	31,2 (82)	7,2 (111)
Pays-Bas	2016	25,2	15,7	22	47,3 (5 202)	55,5 (3 625)	35,4 (1 577)
Autriche	2015	23,6	14,1	20	30,9 (1 136)	45,8 (734)	19,4 (402)
Pologne	2014	16,2	9,8	24	30 (1 995)	38 (1 164)	22,8 (780)
Portugal	2016	11,0	8,0	15	38,7 (1 066)	53,5 (925)	13,8 (141)
Roumanie	2016	5,8	5,8	8	48,5 (1 719)	64,6 (1 564)	13,4 (149)
Slovénie	2012	15,8	10,3	25	4,1 (11)	14,9 (7)	1,8 (4)
Slovaquie	2015	15,8	9,3	26	24,3 (739)	35,9 (481)	15 (239)
Finlande	2014	21,7	13,5	8	19,8 (131)	35,4 (87)	10,6 (44)
Suède ^(1,3)	2016	15,1	7,3	5	10,9 (3 958)	16,7 (2 112)	7,8 (1 846)
Royaume-Uni ^(1,4)	2016	29,6	11,5	19	25,2 (29 350)	45,2 (17 342)	15,3 (11 916)
Turquie	2011	0,7	0,4	–	6 (653)	7,7 (416)	4,3 (237)
Norvège ⁽¹⁾	2016	20,6	8,6	7	29 (1 660)	37,6 (1 021)	21,3 (639)
Union européenne	–	26,3	14,1	–	32,1 (148 793)	46,3 (81 720)	20,9 (55 625)
UE, Turquie et Norvège	–	–	–	–	31,5 (151 106)	45,1 (83 157)	20,5 (56 501)

Les estimations de prévalence pour la population scolaire sont extraites de l'enquête ESPAD 2015, sauf pour la Belgique (2016, Flandre uniquement), l'Espagne (2016), l'Allemagne (2011), l'Italie (2016), le Luxembourg (2010, population âgée de 15 ans), la Suède (2016) et le Royaume-Uni (2014, Angleterre uniquement, population âgée de 15 ans). En raison d'une incertitude quant aux procédures de collecte de données, les données concernant la Lettonie peuvent ne pas être comparables.

Les données relatives aux patients admis en traitement concernent 2016, ou l'année la plus récente disponible: République tchèque, 2014; Danemark, Espagne, Pays-Bas et Turquie, 2015.

⁽¹⁾ Tranches d'âge pour les estimations de prévalence en population générale: 16 à 64 ans et 16 à 34 ans.

⁽²⁾ Tranches d'âge pour les estimations de prévalence en population générale: 18 à 64 ans et 18 à 34 ans.

⁽³⁾ Les données relatives aux patients admis en traitement renvoient uniquement aux soins prodigués dans un environnement hospitalier et aux établissements de soins ambulatoires spécialisés.

⁽⁴⁾ Les estimations de prévalence en population générale ne concernent que l'Angleterre et le Pays de Galles.

Annexe n°4 : Fréquence relative des effets indésirables des antipsychotiques, d'après Franck et Thibaut, Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques (2005).

Molécule	Dyskinésies aiguës	Syndrome parkinsonien	Akathisie	Dyskinésies tardives	Epilepsie	Prise de poids	Dyslipidémies	Hyperglycémie	Hyperprolactinémie	Effets anticholinergiques	Allongement du QT
Amisulpride	+	+	+		+	++		+	+++		+
Aripiprazole			+++						+		
Chlorpromazine	+	++	++	++	++	+	++	+	+	+++	+
Clozapine					+++	+++	+++	+++		+++	++
Halopéridol	+++	+++	++	+++	+	+		+	++		+
Olanzapine	+	+	+	+	+	+++	+++	+++	+	++	+
Quétiapine					+	++	++	++			+
Risperidone	+	+	++	+	+	+	+	+	++		+
Sertindole (non disponible en France)						+					+++
Ziprasidone (non disponible en France)		+		+					+		++

Annexe n°5 : Tableau récapitulatif de l'étude au Centre Hospitalier du Rouvray

Patient n°	Sexe	Âge (années)	Durée moyenne de séjour (jours)	Nombre d'hospitalisation par an	Consommateur de cannabis	Dépistage THC positif	Médicaments	Posologie (matin-midi-soir-coucher)	Autres addictions
Patient 1	M	48	27	1	oui	non	Abilify® 15mg Buspirone 10mg Dépakote® 500mg Théralène® 5mg	1-0-1-0 1-1-1-1 1-0-1-0 0-0-0-6	Alcool
Patient 2	M	40	26	1	oui	oui	Haldol® decanoas Micropakine® LP 500mg Tercian® 40mg/ml Théralène® 5mg Valium® 1%	1 injection tous les 14 jours 1-0-2-0 50gttes-50gttes-50gttes-0 1-1-1-0 30gttes-0-30gttes-0	
Patient 3	M	34	10	1	non	non	Subutex® Risperdal® 4mg	14 milligrammes par jour 2-0-0-0	Alcool, Héroïne (sevré)
Patient 4	M	25	8	1	oui	oui	Risperdal® consta 50mg Tercian® 100mg Valium® 10mg	2 injections tous les 14 jours 1-0-0-0 1-0-1-0	
Patient 5	M	35	37	1	oui	non	Théralène® 5mg Cleptisol® AP 200mg	1-1-1-1 3 ampoules tous les 14 jours	Alcool
Patient 6	M	28	16	1	non	non	Olanzapine 15mg Valium® 10mg	1-0-0-0 1/2-1/2-1/2-1	
Patient 7	M	34	23	1	oui	non précisé	Méthadone® Haldol® 5mg Loxapac® 2,5%	60 milligrammes par jour 1-0-2 0-0-0-100gttes	Alcool, Cocaine, Héroïne (sevré)
Patient 8	M	51	21	1	oui	oui	non précisé	non précisé	
Patient 9	M	40	21	1	oui	oui	Haldol® decanoas Tercian® 100mg Valproate 500mg	2 ampoules par mois 1-0-1-0 1-0-2-0	
Patient 10	M	46	21	1	non	non	Risperdal® 2mg Tercian® 25mg Valium® 10mg Dépakine® LP 500mg	0-0-2-0 0-0-2-0 1-1-1-0 1-0-0-0	Alcool
Patient 11	M	46	21	1	non	non	Amisulpride 400mg Aurax® 25mg	1-0-1-0 4-3-2-2	

Patient n°	Sexe	Âge (années)	Durée moyenne de séjour (jours)	Nombre d'hospitalisation par an	Consommateur de cannabis	Dépistage THC positif	Médicaments	Posologie (matin-midi-soir-coucher)	Autres addictions
							Seresta® 50mg Théralène® 4%	1-1/2-1-1/2 0-0-0-50 gttes	
Patient 12	F	39	7	1	non	non	Haldol® 5mg Largactil® 25mg Loxapac® 2,5% Xeplion® LP 150mg	0-0-3-0 0-0-1/2-0 5gttes-0-5gttes-0 1 injection par mois	Cocaine
Patient 13	M	40	18	1	oui	oui	Olanzapine 10mg Olanzapine 20mg Tercian® 2,5mg Valium® 10mg Valium® 5mg Méthadone®	1-0-0-0 1-0-0-0 2-2-2-0 1-0-0-0 1-1-1-1 80 milligrammes par jour	Cocaine, Alcool, Héroïne (sevré)
Patient 14	M	38	17,5	2	oui	non	Théralène® 5mg Xeroquel® LP 300mg Xeroquel® LP 50mg Haldol® decanoas Méthadone®	1-1-1-1 0-0-2-0 0-0-2-0 4 ampoules par mois 90 milligrammes par jour	Cocaine, Héroïne (sevré)
Patient 15	M	35	23	1	oui	non	Atarax® 25mg Loxapac® 2,5% Risperdal® 4mg Seresta® 50mg Théralène® 5mg Xeplion® LP 150mg	3-3-3-3 30gttes-30gttes-30gttes-50gttes 1-0-0-0 1-1-1-1 (5 par jour) 1-1-1-0 1 ampouille par mois	Cocaine, Héroïne
Patient 16	M	37	26,5	2	oui	non	Concerta® LP 36mg Concerta® LP 54mg Cymbalta® 60mg Cymbalta® 30mg Miansérine 30mg Valium® 2mg	1-0-0-0 1-0-0-0 1-0-0-0 1-0-0-0 1-0-0-0 1,5mg 5 fois par jour	Crack
Patient 17	M	46	14,5	2	oui	oui	Risperdal® Seresta® 50mg Théralène® 5mg	3mg par jour 1/2-1/2-1/2-1 si besoin	
Patient 18	M	35	21	1	oui	oui	Miansérine 60mg Loxapac® 50mg Haldol® decanoas	1-0-0-0 1-1-1-1 si besoin 5 ampoules tous les 21 jours	
Patient 19	M	29	18	1	oui	oui	Haldol® decanoas Loxapac® 2,5% Valium® 10mg	3 ampoules par mois 0-0-0-50 gttes 1-1-1-0	Alcool

Patient n°	Sexe	Âge (années)	Durée moyenne de séjour (jours)	Nombre d'hospitalisation par an	Consommateur de cannabis	Dépistage THC positif	Médicaments	Posologie (matin-midi-soir-coucher)	Autres addictions
Patient 20	M	31	13	1	oui	oui	Méthadone® Olanzapine 20mg Seresta® 50mg	60 milligrammes par jour 1-0-0-0 1-1-1-1	Héroïne (sevré)
Patient 21	M	51	27	1	oui	non	Abilify® 15mg Depakote® 500mg Tercian® 2.5mg Valium® 10mg Valium® 5mg	1-0-1-0 1-0-1-0 1-1-1-0 1-0-1-0 1-0-0-0	Alcool
Patient 22	M	37	27	1	non	non	Haldol® 1mg Méthadone® Tercian® 40mg/ml	1-0-0-0 45 milligrammes par jour 10 gtttes par jour si besoin	Héroïne (sevré)
Patient 23	F	30	20,6	3	oui	non	Haldol® 5mg Haldol® decanoas Théralène® 5 mg Valium® 10mg Venlafaxine 75mg Zolpidem	1-1-2-0 6 ampoules par mois 0-0-0-6 1-1-1-1 2-0-0-0 0-0-0-1	Alcool
Patient 24	M	48	28	1	oui	oui	Haldol® 10mg Théralène® 4% Méthadone® Sirop	2-0-2-0 0-0-0-30 gtttes 40 milligrammes par jour	Cocaïne, Héroïne
Patient 25	M	21	18	2	oui	oui	Buspirone 10mg Haldol® 5mg Théralène® 5mg Phénergam® Loxapac®	1/2-1/2-1/2-0 0-0-5-0 0-0-0-3 1-1-1-1 si besoin 50mg si anxiété 100mg si insomnie	Alcool
Patient 26	M	46	20,5	2	oui	oui	Acemap® 20mg Méthadone®	1cp 2 jours par semaine 50 milligrammes par jour	Cocaïne, Héroïne
Patient 27	M	44	21	1	oui	non	Abilify® 10mg Abilify® 5mg Buprénorphine Xeroquel® LP50mg Noctamide® 2mg	1-0-0-0 1-0-0-0 8 milligrammes par jour 1-0-0-0 0-0-0-1 si besoin	Alcool, Benzodiazépines, LSD, Champignons hallucinogènes
Patient 28	M	37	28	1	oui	oui	Buprénorphine Depakote® 500mg Quétiapine LP 400mg Seresta® 50mg	8 milligrammes par jour 1-0-2-0 2-0-2-0 1-1-1-1	Héroïne, Benzodiazépines

Patient n°	Sexe	Âge (années)	Durée moyenne de séjour (jours)	Nombre d'hospitalisation par an	Consommateur de cannabis	Dépistage THC positif	Médicaments	Posologie (matin-midi-soir-coucher)	Autres addictions
Patient 29	M	33	24,5	2	oui	oui	Théralène® 5mg Zopiclone 7,5mg Acétylcystéine 200mg Phénergan® 25mg Risperidone 4mg Venlafaxine LP75mg Tercian® 20mg	0-0-3-0 0-0-0-1 4-4-4-0 0-0-0-1 0-0-3-0 2-0-0-0 1-1-1-1 si besoin	 Alcool, Benzodiazépines
Patient 30	M	27	34	1	oui	non	Risperdal 4mg Serraline 50mg Méthadone® Mirazapine 15mg Risperdal® 2mg Tercian® 25mg	0-0-1-0 4-0-0-0 40 milligrammes par jour 0-0-2-0 1-0-0-0 1-1-0-2	Héroïne
Patient 31	M	46	21	1	oui	non	Alprazolam 0,50mg Dépakote® 500mg Deroxat® 20mg Risperdal® 2mg Risperdal® 1mg Tercian® 100mg Tercian® 2,5mg	2-2-2-0 1-1-1-0 1-0-0-0 1-0-0-0 1-0-0-0 0-0-1-1,5 1-0-0-0	Alcool, Héroïne (sevré)
Patient 32	M	46	19	2	oui	oui	Méthadone® Amisulpride 200mg Clozapine 100mg Noctamide® 2mg Loxapac® 25mg Seresta® 10mg Seresta® 50mg Venlafaxine LP 37,5mg Zopiclone 7,5mg	180 milligrammes par jour 1-0-1-0 2-0-3-0 0-0-0-1 1-0-0-0 1-1-0-0 0-0-2-0 1-0-0-0 0-0-0-2	Cocaïne, Héroïne
Patient 33	M	36	17	1	oui	oui	Largactil® 100mg Xeplion® LP 75mg Valium® 5mg Zopiclone 7,5mg Paroxétine 20mg Acétylcystéine 200mg	1/2-0-0-0 1 injection par mois 1-1-1-1 0-0-0-1 2-0-0-0 4-4-4-0	Alcool
Patient 34	M	39	15	1	oui	oui	Abilify® 10mg Valium® 10mg Zolpidem 10mg Serraline 50mg Phénergan® 25mg	1-0-0-0 1-1-1-1 0-0-0-1 1-0-0-0 0-0-3-0	

Patient n°	Sexe	Âge (années)	Durée moyenne de séjour (jours)	Nombre d'hospitalisation par an	Consommateur de cannabis	Dépistage THC positif	Médicaments	Posologie (matin-midi-soir-coucher)	Autres addictions
Patient 35	M	39	14	1	oui	oui	Dépakote® 500mg Haldol® 5mg Méthadone® Olanzapine 20mg Phénergam® 25mg Loxapac® 2,5% Théralène® 4%	1-0-1-0 2-2-2-4 115 milligrammes par jour 0-0-2-0 1-1-1-0 100gttes-100gttes-100gttes-150gttes (+100gttes si besoin) 0-0-0-80gttes	Héroïne (sevré)
Patient 36	M	45	19	1	oui	oui	Risperidone 5mg Valium® 10mg	1-0-1-0 1-1-1-0	Alcool, Cocaïne, Héroïne
Patient 37	M	43	22	1	oui	oui	Abilify® 10mg Noctamide® 2mg Mirtazapine 15mg Tercian® 25mg Théralène® 5mg Valium® 10mg Venlafaxine LP 75mg	2-0-0-0 0-0-0-1 0-0-1-0 1-0-1-0 0-0-0-4 1-1-1-0 3-0-0-0	Codéine, Alcool
Patient 38	F	31	22	1	non	non	Olanzapine 7,5mg Haldol® decanoas	0-0-1-0 4 ampoules toutes les 3 semaines	Alcool
Patient 39	M	47	24	1	oui	non	refus traitement		Alcool, Subutex
Patient 40	M	44	21	1	non	non	Téralithe® LP 400mg Haldol® decanoas Olanzapine 10mg Théralène® 4% Noctamide® 2mg	0-0-3-0 5 ampoules par mois 0-0-1-0 0-0-0-50 gttes 0-0-0-1	Alcool
Patient 41	M	51	37	1	non (sevré)	oui	Buprénorphine Clozapine 100mg	8 milligrammes par jour 0-0-3-0	Cocaïne, Héroïne (substituée)
Patient 42	M	47	18	1	oui	oui	Clopixol® 10mg Depamide® 3000mg Atrax® 25mg Mianserine 60mg Mogadon® 5mg Olanzapine 10mg Acétylcystéine 200mg	2-3-3-0 2-0-2-0 0-0-0-2 0-0-0-1 0-0-0-2 1-1-1-0 4-4-4-4	
Patient 43	M	39	20	1	oui	non précisé	Mirtazapine 15mg Risperdal® 4mg Tercian® 25mg	0-0-2-0 0-0-1-0 0-0-0-1	Cocaïne

Patient n°	Sexe	Âge (années)	Durée moyenne de séjour (jours)	Nombre d'hospitalisation par an	Consommateur de cannabis	Dépistage THC positif	Médicaments	Posologie (matin-midi-soir-coucher)	Autres addictions
							Théralène® 4% Valium® 5mg Valium® 10mg	0-0-0-40 gttcs 1-0-1-0 0-1-1-0	
Patient 44	M	30	16	1	non	non	Méthadone® Paroxétine 20mg Risperdal® 4mg Valium® 5mg Valium® 10mg	30 milligrammes par jour 2-0-0-0 0-0-1-0 1-0-0-0 1-0-1-0	Cocaine, Héroïne
Patient 45	M	36	13	1	non	non	Haldol® decanoas Atarax® 25mg Loxapac® 50mg Lysanxia® 40mg Olanzapine 10mg Olanzapine 20mg	4 ampoules tous les 14 jours 0-0-0-2 1-1-1/2-1 1/2-1/2-1/2-0 1-0-0-0 1-0-0-0	
Patient 46	M	32	17,5	2	non	non	Xepilion® LP 75mg	1 injection par mois	
Patient 47	F	41	27,5	2	oui	oui	Clopixol® AP 600mg Loxapac® 25mg Subutex® 8mg	1 injections tous les 14 jours 1-1-2-0 1-0-0-0	Cocaine, Héroïne (substitué)
Patient 48	F	67	26	1	non	non	Haldol® 5mg Loxapac® 25mg	0-0-4-0 1 par jour si besoin	
Patient 49	M	40	20	1	non	non	pas de traitement car fugue		Cocaine (sevré), Héroïne (sevré)
Patient 50	F	26	15	1	non	non	Clozapine 100mg	0-0-2-0	
Patient 51	M	31	14	1	oui	oui	Loxapac® 50mg Olanzapine 15mg Valium® 10mg	1-0-0-0 1-0-0-0 1-0-0-0	
Patient 52	F	55	10	1	non	non	Abilify® 5mg Depamide® 3000mg Nozinan® 100mg Valium® 10mg	1-0-0-0 2-0-2-0 0-0-1-0 1-1-1-0	
Patient 53	F	54	4	1	non	non	Olanzapine 10mg Haldol® decanoas	1-0-0-0 5 ampoules tous les 21 jours	
Patient 54	M	45	1	1	non	non	Tercian® 40mg/ml Haldol® 2mg/ml	30gttes-30gttes-50gttes-0 50gttes-0-100gttes-0	

Patient n°	Sexe	Âge (années)	Durée moyenne de séjour (jours)	Nombre d'hospitalisation par an	Consommateur de cannabis	Dépistage THC positif	Médicaments	Posologie (matin-midi-soir-coucher)	Autres addictions
Patient 55	M	45	61,5	1	oui	non	Buprénorphine Loxapac® 100mg Loxapac® 25mg Xeplion® LP 150mg	2 milligrammes par jour 1-0-0-0 1-0-1-0 1 injection par mois	
Patient 56	F	63	24	1	non	non	Haldol® 5mg Olanzapine 20mg Téralithe® LP 400mg Tercian® 100mg	1-1-1-1 1-0-1-0 1,5-0-0-0 1-1-1-0	
Patient 57	M	30	34	1	non	non	Olanzapine 10mg Valium® 10mg	0-0-2-0 0-0-1-0	
Patient 58	M	29	21	1	non	non	Depakote® 500mg Xeplion® LP 75mg	2-0-2-0 1 injection par mois	
Patient 59	M	69	14	1	non	non	Abilify® 10mg Téralithe® LP 400mg	1-0-0-0 0-0-1,5-0	
Patient 60	M	36	9	1	oui	non	Haldol® decanoas Tercian® 25mg	4 ampoules tous les 21 jours 1-0-0-0	
Patient 61	M	18	27	1	non	non	Risperdal® 4mg Tercian® 25mg	1-0-0-0 1-0-0-0	
Patient 62	F	41	49,5	2	oui	oui	Depakote® 500mg Haldol® 5mg Phénergan® Loxapac® 25mg Valium® 10mg	1-0-1-0 0-0-4-0 0-0-4-0 1-1-2-0 0-1-0-2	Héroïne (sevré)
Patient 63	M	58	16	1	non	non	Haldol® 1mg Noziman® 25mg Tranxène® 20mg	1-0-0-0 1-1-1-1 (5 par jour) 1-1-1-1	
Patient 64	M	23	15	1	non	non	Haldol® decanoas	3 ampoules tous les 14 jours	
Patient 65	M	68	142	1	non	non	Tercian® 25mg Valium® 10mg	1-1-3-0 1-0-1-0	
Patient 66	M	32	13	1	non	non	Tercian® 25mg Xeplion® LP 100mg	1 par jour si besoin 1 injection par mois	

Patient n°	Sexe	Âge (années)	Durée moyenne de séjour (jours)	Nombre d'hospitalisation par an	Consommateur de cannabis	Dépistage THC positif	Médicaments	Posologie (matin-midi-soir-coucher)	Autres addictions
Patient 67	M	36	7	1	oui	non	Haldol® decanoas Loxapac® 100mg Loxapac® 25mg	4 ampoules par mois 1-0-0-0 1-0-1-0	
Patient 68	M	37	17	2	non	non	Clopixol® AP 200mg Quetiapine LP 400mg Tranxène® 10mg Théralène® 4%	3 ampoules par mois 1-0-1-0 1-0-0-0 0-0-0-20 gttes	
Patient 69	M	48	68	1	non	non	Amisulpride 200mg	1-0-1-0	
Patient 70	F	39	10	1	non	non	Haldol® decanoas Loxapac® 25mg	4 ampoules par mois 1-1-1-0	
Patient 71	F	71	7	1	non	non	Risperidone 1mg Xanax® 0,5mg	1-0-0-0 1-1-1-0	
Patient 72	M	22	26	1	non	non	Clozapine 100mg Tercian® 25mg Valium® 5mg	1-0-1-0 2-2-2-0 1-1-1-0	
Patient 73	M	50	77	1	non	non	Haldol® decanoas	3 ampoules tous les 21 jours	
Patient 74	M	25	9	1	oui	non	Loxapac® 25mg	1-0-1-0	
Patient 75	F	50	4	1	non	non	Pas de traitement		
Patient 76	F	57	20	1	non	non	Abilify® maintena	1 injection par mois	Alcool
Patient 77	M	35	7	1	non	non	Clopixol® AP 200mg Sercsta® 50mg	1 ampoule par mois 1-1-1-0	
Patient 78	M	29	42,5	2	non	non	Abilify® 5mg Loxapac® 50mg Théralène® 5mg	1-0-0-0 1-1-1-0 1-0-1-0	Alcool
Patient 79	M	53	88	1	non	non	Amisulpride 400mg Clozapine 100mg	1-0-1-0 0-1/2-0-4	
Patient 80	M	46	11	1	non	non	Haldol® decanoas Théralène® 5mg	4 ampoules par mois 0-0-0-4	

Patient n°	Sexe	Âge (années)	Durée moyenne de séjour (jours)	Nombre d'hospitalisation par an	Consommateur de cannabis	Dépistage THC positif	Médicaments	Posologie (matin-midi-soir-coucher)	Autres addictions
Patient 81	M	32	32	1	oui	oui	Loxapac® 50mg Xeplion® LP 75mg	1-0-0-0 1 injection par mois	
Patient 82	M	25	6,5	2	oui	oui	Olanzapine 15mg Tercian® 2,5mg	1-0-0-0 1-0-1-0	
Patient 83	F	23	24	1	non	non	Zyprexa® 25mg	1-0-0-0	
Patient 84	F	60	25,5	2	non	non	Xeplion® LP100mg	1 injection par mois	
Patient 85	M	37	9,5	2	oui	non	Clopixol® AP 300mg Loxapac® 50mg	1 injection tous les 14 jours 1/2-0-1-0	Cocaïne
Patient 86	F	63	30	1	non	non	Clopixol® 200mg Depakote® 500mg Loxapac® 25mg Loxapac® 50mg/2ml Théralène® 5mg	2 ampoules tous les 14 jours 1-0-1-0 0-0-1-2 2 ampoules si besoin 0-0-0-4	

Bibliographie

1. Moreau De Tours J.J. *Du hachisch et de l'aliénation mentale, études psychologiques*. 29. 1845.
2. Le Nezet O. *Drogues et addictions, les données essentielles*. 112. 2013.
3. Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies. <https://www.ofdt.fr/enquetes-et-dispositifs/escapad/>, consulté le 11 mars 2019.
4. Crowley TJ., Macdonald MJ., Whitmore EA., Mikulich SK. (1998). Cannabis dependence, withdrawal, and reinforcing effects among adolescents with conduct symptoms and substance use disorders. *Drug and alcohol dependence*, 50(1), 27-37.
5. Pedersen W. (1990). Adolescents initiating cannabis use : cultural opposition or poor mental health. *Journal of adolescence*, 13(4), 327-339.
6. Ceru, le labo d'idées universitaires. <https://www.ceru.fr/spip.php?article200#t8c1pvW7WdgCtRPP.97>, consulté le 23 juin 2019.
7. Szutorisz H., Hurd YL. (2016). Epigenetic effects of cannabis exposure. *Biological psychiatry*, 79(7), 586-594.
8. Chabrol H., Chauchard E., Goutaudier N., van Leeuwen N. (2012). Exploratory study of the psychopathological profiles of adolescent cannabis users. *Addictive behaviors*, 37(10), 1109-1113.
9. Reynaud M., Benyamina A. *Addiction au cannabis*. Editions Flammarion, 2009. 1.
10. Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxsln5.pdf>, consulté le 31 mars 2019.
11. Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxssy2.pdf>, consulté le 31 mars 2019.
12. Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisxsst9.pdf>, consulté le 31 mars 2019.
13. Beck F., Spilka S., Nguyen-Thanh V., Gautier A., Le Nézet O., Richard JB., et le groupe Baromètre santé 2016 (2017). Cannabis : usage actuels en population adulte. *Tendances*, 119, 1-4.
14. Reynaud M., Benyamina A.. *Addiction au cannabis*. Editions Flammarion, 2009. 11.
15. Reynaud M., Benyamina A.. *Addiction au cannabis*. Editions Flammarion, 2009. 16.
16. Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies. <https://www.ofdt.fr/enquetes-et-dispositifs/espad/historique/>, consulté le 3 avril 2019.

17. Observatoire européen des drogues et toxicomanies. Rapport européen sur les drogues, tendances et évolution. 2018.
18. Pedersen W., Mastekaasa A., Wichstrøm L. (2001). Conduct problems and early cannabis initiation : a longitudinal study of gender differences. *Addiction*, 96(3), 415-431.
19. National Institut of Drug Abuse. <https://www.drugabuse.gov/national-survey-drug-use-health>, consulté le 6 avril 2019.
20. Johnston L.D., Miech R.A., O'Malley P.M., Bachman J.G., Schulenberg J.E., Patrick M.E. Monitoring the future, national survey results on drug use, 1975-2018. Janvier 2019.
21. Organisation Mondiale de la Santé. https://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition1/fr/, consulté le 6 avril 2019.
22. Coffey C., Carlin JB., Degenhardt L., Lynskey M., Sanci L., Patton GC. (2002). Cannabis dependence in young adults : an Australian population study. *Addiction*, 97(2), 187-194.
23. Boden JM., Fergusson DM., Horwood LJ. (2006). Illicit drug use and dependence in a New Zealand birth cohort. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 40(2), 156-163.
24. Kandel D., Chen K., Warner LA., Kessler RC., Grant B. (1997). Prevalence and demographic correlates of symptoms of last year dependence on alcohol, nicotine, marijuana and cocaine in the U.S. population. *Drug and alcohol dependence*, 44(1), 11-29.
25. Chen K., Kandel DB., Davies M. (1997). Relationships between frequency and quantity of marijuana use and last year proxy dependence among adolescents and adults in the Unites States. *Drug and alcohol dependence*, 46(1-2), 53-67.
26. Grant BF., Pickering R. (1998). The relationship between cannabis use and DSM-IV cannabis abuse and dependance : results from the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey. *Journal of substance abuse*, 10(3), 255-264.
27. Compton WM., Grant BF., Colliver JD., Glantz MD., Stinson FS. (2004). Prevalence of marijuana use disorders in the United States : 1991-1992 and 2001-2002. *JAMA*, 291(17), 2114-2121.
28. Perkonigg A., Goodwin RD., Fiedler A., Behrendt S., Beesdo K., Lieb R. et al. (2008). The natural course of cannabis use, abuse and dependence during the first decades of life. *Addiction*, 103(3), 439-449.
29. Chabrol H., Fredaigue N., Callahan S. (2000). Epidemiological study of cannabis abuse and dependence in 256 adolescents. *L'Encephale*, 26(4), 47-49.
30. Reynaud M., Benyamina A. *Addiction au cannabis*. Editions Flammarion, 2009. 51.
31. Reynaud M., Benyamina A. *Addiction au cannabis*. Editions Flammarion, 2009. 24.

32. American Psychiatric Association. *DSM-5 : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. Edition Elsevier Masson, 2015.
33. Demily C., Franck N. *Schizophrénie : diagnostic et prise en charge*. Editions Elsevier Masson, 2013. 21-23.
34. Brown AS., Begg MD., Gravenstein S., Schaefer CA., Wyatt RJ., Bresnahan M. et al. (2004). Serologic evidence of prenatal influenza in etiology of schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 61(8), 774-780.
35. AbdelMalik P., Husted J., Chow EW., Bassett AS. (2003). Childhood head injury and expression of schizophrenia in multiply affected families. *Archives of general psychiatry*, 60(3), 231-236.
36. Matheson SL., Sheperd AM., Laurens KR., Carr VJ. (2011). A systematic meta-review grading the evidence for non-genetic risk factors and putative antecedents of schizophrenia. *Schizophrenia research*, 133(1-3), 133-142.
37. Ekström TJ., Lavebratt C., Schalling M. (2012). The importance of epigenomic studies in schizophrenia. *Epigenomics*, 4(4), 359-362.
38. Inserm. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/schizophrénie>, consulté le 25 avril 2019.
39. Simeone JC., Ward AJ., Rotella P., Collins J., Windisch R. (2015). An evaluation of variation in published estimates of schizophrenia prevalence from 1990-2013 : a systematic literature review. *BMC Psychiatry*, 15, 193.
40. Andreasson S., Engstrom A., Allebeck P., Rydberg U. (1987). Cannabis and schizophrenia : a longitudinal study of Swedish conscripts. *The Lancet*, 330, 1483-1486.
41. Hall W., Degenhardt L. (2000). Cannabis use and psychosis : a review of clinical and epidemiological evidence. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 34(1), 26-34.
42. Van Os J., Bak M., Hanssen M., Bijl RV., De Graaf R., Verdoux H. (2002). Cannabis use and psychosis : a longitudinal population-based study. *American journal of epidemiology*, 156(4), 319-327.
43. Krebs O. (2003). Est-il possible d'établir un lien de causalité entre de substances psycho-actives et schizophrénie débutante ? dans *Schizophrénies débutantes : diagnostic et modalités thérapeutiques* de F. Petitjean et M. Marie-Cardine.
44. Henquet C., Krabbendam L., Spauwen J., Kplan C., Lieb R., Wittchen HU. et al. (2005). Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ*, 330(7481), 11.

45. Arsenault L., Cannon M., Poulton R., Murray R., Caspi A., Moffitt TE. (2002). Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis : longitudinal prospective study. *BMJ*, 325(7374), 1212-1213.
46. Regier DA., Farmer ME., Rae DS., Locke BZ., Keith SJ., Judd LL. et al. (1990). Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*, 264(19), 2511-2518.
47. Ziedonis DM., Smelson D., Rosenthal RN., Batki SL., Green AI., Henry RJ. (2005). Improving the care of individuals with schizophrenia and substance use disorders : consensus recommendations. *Journal of psychiatric practice*, 11(5), 315-339.
48. Carrà G., Johnson S., Bebbington P., Angermeyer MC., Heider D., Brugha T. et al. (2012). The lifetime and past-year prevalence of dual diagnosis in people with schizophrenia across Europe : findings from the European Schizophrenia Cohort (EuroSC). *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 262(7), 607-616.
49. Koskinen J., Löhönen J., Koponen H., Isohanni M., Miettunen J. (2010). Rate of cannabis use disorders in clinical samples of patients with schizophrenia : a meta-analysis. *Schizophrenia bulletin*, 36(6), 1115-1130.
50. Rabin RA., Zakzanis KK., Daskalakis ZJ., George TP. (2013). Effects of cannabis use status on cognitive function, in males with schizophrenia. *Psychiatry research*, 206(2-3), 158-165.
51. Dervaux A., Laqueille X., Bourdel MC., Leborgne MH., Olie JP., Loo H. et al. (2003). Cannabis and schizophrenia : demographic and clinical correlates. *L'Encéphale*, 29(1), 11-17.
52. Johns A. (2001). Psychiatric effects of cannabis. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 178, 116-122.
53. Dixon L. (1999). Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia : prevalence and impact on outcomes. *Schizophrenia Research*, 35 Suppl, S93-100.
54. Hambrecht M., Häfner H. (1996). Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biological psychiatry*, 40(11), 1155-1163.
55. Niemi-Pynttari JA., Sund R., Putkonen H., Vormaa H., Wahlbeck K., Pirkola SP. (2013). Substance-induced psychoses converting into schizophrenia : a register-based study of 18,478 Finnish inpatient cases. *The Journal of clinical psychiatry*, 74(1), e94-99.
56. Reynaud M., Benyamina A. *Addiction au cannabis*. Editions Flammarion, 2009. 61.
57. Martinez-Arevalo MJ., Calcedo-Ordoñez A., Varo-Prieto JR. (1994). Cannabis consumption as a prognostic factor in schizophrenia. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 164(5) : 679-681.

58. Liraud F., Veroud H. (2002). Effect of comorbid substance use on neuropsychological performance in subjects with psychotic or mood disorders. *L'Encéphale*, 28, 160-168.
59. Allebeck P., Adamsson C., Engström A., Rydberg U. (1993). Cannabis and schizophrenia : a longitudinal study of cases treated in Stockholm County. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 88(1), 21-24.
60. Peralta V., Cuesta MJ. (1992). Influence of cannabis abuse on schizophrenic psychopathology. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 85(2), 127-130.
61. Linszen DH., Dingemans PM., Lenior ME. (1994). Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Archives of general psychiatry*, 51(4), 273-279.
62. Bersani G., Orlandi V., Kotzalidis GD., Pancheri P. (2002). Cannabis and schizophrenia : impact on onset, course, psychopathology and outcomes. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 252(2), 86-92.
63. Krebs MO., Leroy S., Duaux E., Bourdel MC. (2002). Vulnerability to cannabis, schizophrenia and the (ATT)n polymorphism of the cannabinoid receptor type I (CNR1) gene. *Schizophrenia Research*, 53(3), 72-72.
64. Rais M., Cahn W., Van Haren N., Schnack H., Caspers E. Hulshoff Pol H. et al. (2008). Excessive brain volume loss over time in cannabis-using first-episode schizophrenia patients. *The American journal of psychiatry*, 165(4), 490-496.
65. Mueser KT., Arnold PR., Bellack AS. (1992). Diagnostic and demographic correlates of substance abuse in schizophrenia and major affective disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 85(1), 48-55.
66. Soyka M., Albus M., Kathmann N., Finelli A., Hofstetter S., Holzbach R. et al. (1993). *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 242(6), 362-372.
67. Reynaud M., Benyamina A. *Addiction au cannabis*. Editions Flammarion, 2009. 65.
68. Tramèr MR., Carroll D., Campbell FA., Reynolds DJ., Moore RA., McQuay HJ. (2001). Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting : quantitative systematic review. *BMJ*, 323(7303), 16-21.
69. D'Souza DC., Perry E., MacDougall L., Ammerman Y., Cooper T., Wu YT. et al. (2004). The psychomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals : implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 29(8), 1558-1572.

70. Verdoux H., Sorbara F., Gindre C., Swendsen JD., van Os J. (2003). Cannabis use and dimensions of psychosis in a nonclinical population of female subjects. *Schizophrenia research*, 59(1), 77-84.
71. Ajdacic-Gross V., Lauber C., Warnke I., Haker H., Murray RM., Rössler W. (2007). Changing incidence of psychotic disorders among the young in Zurich. *Schizophrenia research*, 95(1-3), 9-18.
72. Goldberger C., Dervaux A., Gourion D., Bourdel MC., Lôo H., Laqueille X. (2010). Variable individuel sensitivity to cannabis in patients with schizophrenia. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 13(9), 1145-1154.
73. Degenhardt L., Hall W., Lynskey M. (2003). Testing hypotheses about the relationship between cannabis use and psychosis. *Drug and alcohol dependence*, 71, 37-48.
74. Benyamina A., Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française. *Addictions et comorbidités*. Edition Dunod, 2014. 216.
75. Palazzolo J et Raure L. *Le cannabis : du plaisir au risque*. Edition Med-Line, 2005.
76. Bonnier G et De Layens G. *Flore complète portative de la France, de la Suisse et de la Belgique*. 284. Edition Belin, 2011.
77. Richard D et Senon JL. *Le cannabis*. Edition Presses universitaires de France, 2010. 6.
78. Richard D et Senon JL. *Le cannabis*. Edition Presses universitaires de France, 2010. 10.
79. Richard D et Senon JL. *Le cannabis*. Edition Presses universitaires de France, 2010.
80. PubChem National for Biotechnology Information. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/167577#section=Top>, consulté le 8 mars 2018.
81. PubChem National for Biotechnology Information. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2543>, consulté le 8 mars 2018.
82. PubChem National for Biotechnology Information. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/644019#section=Top>, consulté le 8 mars 2018.
83. Richard D et Senon JL. *Le cannabis*. Edition Presses universitaires de France, 2010. 14.
84. Richard D et Senon JL. *Le cannabis*. Edition Presses universitaires de France, 2010. 17.
85. Richard D et Senon JL. *Le cannabis*. Edition Presses universitaires de France, 2010. 11.
86. Richard D et Senon JL. *Le cannabis*. Edition Presses universitaires de France, 2010. 12.
87. Le Monde. <https://jardinage.lemonde.fr/glossaire-hydroponie-culture-hydroponique.html>, consulté le 6 août 2018.
88. Richard D et Senon JL. *Le cannabis*. Edition Presses universitaires de France, 2010. 13.
89. Enquête ESCAPAD 2017. OFDT page 4.

90. Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies. <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/cannabis/#prod>, consulté le 10 août 2018.
91. Richard D et Senon JL. *Le cannabis*. Edition Presses universitaires de France, 2010. 18.
92. Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies. <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/cannabis/#prod>, consulté le 10 août 2018.
93. Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies. <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/cannabis/#prod>, consulté le 10 août 2018.
94. Richard D et Senon JL. *Le cannabis*. Edition Presses universitaires de France, 2010. 21.
95. Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies. <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/cannabis/#prod>, consulté le 10 août 2018.
96. Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies. <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/cannabis/#prod>, consulté le 10 août 2018.
97. Richard D et SENON JL. *Le cannabis*. Edition Presses universitaires de France, 2010. 25.
98. Richard D et SENON JL. *Le cannabis*. Edition Presses universitaires de France, 2010. 26.
99. Sami-Ali M. *Le haschich en Egypte : essai d'anthropologie psychanalytique*. Edition Dunod. 1988.
100. Richard D et SENON JL. *Le cannabis*. Edition Presses universitaires de France, 2010. 45.
101. Schou J., Prockop L., Dahlström G., Rohde C. (1977). Penetration of delta-9-tetrahydrocannabinol and 11-OH-delta-9-tetrahydrocannabinol through the blood-brain Barrier. *Acta Pharmacol Toxicol*, 41, 33-38.
102. Wall ME., Brine DR., Perez Reyes M. (1973). The metabolism of Delta9tetrahydrocannabinol, 11 hydroxy-Delta-9-THC and 8beta hydroxy Delta9 THC in man. 33, 258.
103. INSERM. Pharmacocinétique et méthodes de dosage du D9-THC. Cannabis : quels effets sur le comportement et la santé ? *I.N.d.I.S.E.d.I.R. Médicale* 2001 : 149.
104. Smith-Kielland A., Skuterud B., Morland J. (1999). Urinary excretion of 11-nor-9-carboxy-delta9-tetrahydrocannabinol and cannabinoids in frequent and infrequent drug users. *J Anal Toxicol*, 23, 323-332.
105. INSERM. Pharmacocinétique et méthodes de dosage du D9-THC. Cannabis : quels effets sur le comportement et la santé ? *I.N.d.I.S.E.d.I.R. Médicale* 2001 : 151.
106. Richard D et SENON JL. *Le cannabis*. Edition Presses universitaires de France, 2010. 57.
107. American Psychiatric Association. *DSM-5 : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. Edition Elsevier Masson, 2015.

108. Nawrot TS., Perez L., Künzli N., Munters E., Nemery B. (2011). Public health importance of triggers of myocardial infarction : a comparative risk assessment. *The Lancet*, 377(9767), 732-740.
109. Quickfall J., Crockford D. (2006). Brain neuroimaging in cannabis use : a review. *The journal of neuropsychiatry and neurosciences*, 18(3), 318-332.
110. Mathew RJ., Wilson WH., Coleman RE., Turkington TG., DeGrado TR. (1997). Marijuana intoxication and brain activation in marijuana smokers. *Life sciences*, 60(23), 2075-2089.
111. Mathew RJ., Wilson WH., Turkington TG., Hawk TC., Coleman RE., DeGrado TR et al. (2002). Time course of tetrahydrocannabinol-induced changes in regional cerebral blood flow measured with positron emission tomography. *Psychiatry research*, 116(3), 173-185.
112. Mathew RJ., Wilson WH., Turkington TG., Coleman RE. (1998). Cerebellar activity and disturbed time sense after THC. *Brain research*, 797(2), 183-189.
113. Volkow ND., Gillespie H., Mullani N., Tancredi L., Grant C., Ivanovic M. et al. (1991). Cerebellar metabolic activation by delta-9-tetrahydro-cannabinol in human brain : a study with positron emission tomography and 18F-2-fluoro-2-deoxyglucose. *Psychiatry research*, 40(1), 69-78.
114. Bromberg W. (1934). Marihuana intoxication : a clinical study of *Cannabis sativa* intoxication. *The American journal of psychiatry*, 91, 303-330.
115. Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies. <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/cannabis/#consequ>, consulté le 13 août 2018.
116. Reynaud M., Benyamina A. *Addiction au cannabis*. Edition Flammarion, 2009. 49.
117. Benyamina A., Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française. *Addictions et comorbidités*. Edition Dunod, 2014. 217.
118. Ranganathan M., D'Souza DC. (2006). The acute effects of cannabinoids on memory in humans : a review. *Psychopharmacology*, 188(4), 425-444.
119. Ashton CH. (2001). Pharmacology and effects of cannabis : a brief review. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 178, 101-106.
120. Kurzhailer I., Hummer M., Miller C., Sperner-Unterweger B., Günther V., Wechdorn H. et al. (1999). Effects of cannabis use on cognitive functions and driving ability. *The journal of clinical psychiatry*, 60(6), 395-399.
121. Larousse dictionnaire. <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/dépendance/23742>, consulté le 30 mars 2019.

122. Budney AJ., Novy PL., Hughes JR. (1999). Marijuana withdrawal among adults seeking treatment for marijuana dependence. *Addiction (Abington, England)*, 94(9), 1311-1322.
123. Reynaud M et Benyamina A. *Addiction au cannabis*. Edition Flammarion, 2009. 25.
124. Daléry J., D'Amato T et Saoud M. *Pathologies schizophréniques*. Edition Lavoisier, 2012. 12.
125. Reynaud M., Benyamina A. *Addiction au cannabis*. Edition Flammarion, 2009. 60.
126. Richard D. et Senon JL. *Le cannabis*. Edition Presses universitaires de France, 2010. 68.
127. American Psychiatric Association. *DSM-5 : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. Edition Elsevier Masson, 2015. Chapitre : spectre de la schizophrénie et autres troubles psychotiques.
128. Demily C. et Franck N. *Schizophrénie : diagnostic et prise en charge*. Edition Elsevier Masson, 2013. 65.
129. Demily C. et Franck N. *Schizophrénie : diagnostic et prise en charge*. Edition Elsevier Masson, 2013. 56-57.
130. Demily C. et Franck N. *Schizophrénie : diagnostic et prise en charge*. Edition Elsevier Masson, 2013. 131.
131. Demily C. et Franck N. *Schizophrénie : diagnostic et prise en charge*. Edition Elsevier Masson, 2013. 129.
132. Demily C. et Franck N. *Schizophrénie : diagnostic et prise en charge*. Edition Elsevier Masson, 2013. 130.
133. Meddispar. [http://www.meddispar.fr/Medicaments/CLOZAPINE-MYLAN-100-B-28/\(type\)/name/\(value\)/clozapine/\(cip\)/3400935704719#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/CLOZAPINE-MYLAN-100-B-28/(type)/name/(value)/clozapine/(cip)/3400935704719#nav-buttons), consulté le 2 août 2018.
134. Meddispar. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/blessures-empoisonnement/troubles-dus-à-la-chaaleur/syndrome-malin-des-neuroleptiques>, consulté le 8 août 2018.
135. Demily C. et Franck N. *Schizophrénie : diagnostic et prise en charge*. Edition Elsevier Masson, 2013. 144-145.
136. Demily C. et Franck N. *Schizophrénie : diagnostic et prise en charge*. Edition Elsevier Masson, 2013. 146-147.
137. Reynaud M., Benyamina A. *Addiction au cannabis*. Edition Flammarion, 2009. 20.
138. Richard D. et Senon JL. *Le cannabis*. Edition Presses universitaires de France, 2010. 52.
139. Reynaud M., Benyamina A. *Addiction au cannabis*. Edition Flammarion, 2009. 22.
140. Reynaud M., Benyamina A. *Addiction au cannabis*. Edition Flammarion, 2009. 23.
141. Reynaud M et Benyamina A. *Addiction au cannabis*. Edition Flammarion, 2009. 24.

142. Laviolette SR., Grace AA. (2006). The roles of cannabinoid and dopamine receptor systems in neural emotional learning circuits : implications for schizophrenia and addiction. *Cellular and molecular life sciences*, 63(14), 1597-1613.
143. Schlicker E., Katzmann M. (2001). Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. *Trends in pharmacological sciences*, 22(11), 565-572.
144. Hajos M., Hoffmann WE., Kocsis B. (2008). Activation of cannabinoid-1 receptors disrupts sensory gating and neuronal oscillation : relevance to schizophrenia. *Biological psychiatry*, 63(11), 1075-1083.
145. Broome MR., Woolley JB., Tabraham P., Johns LC., Bramon E., Murray GK. et al. (2005). What causes the onset of psychosis ? *Schizophrenia research*, 79(1), 23-34.
146. DeLisi LE. (2008). The effect of cannabis on the brain : can it cause brain anomalies that lead to increased risk for schizophrenia ? *Current opinion in psychiatry*, 21(2), 140-150.
147. Lawrie SM., McIntosh AM., Hall J., Owens DG., Jonhstone EC. (2008). Brain structure and function changes during the development of schizophrenia : the evidence from studies of subjects at increased genetic risk. *Schizophrenia bulletin*, 34(2), 330-340.
148. Leweke FM., Giuffrida A., Koethe D., Schreiber D., Nolden BM., Kranaster L. et al. (2007). Anandamide levels in cerebrospinal fluid of first-episode schizophrenic patients : impact of cannabis use. *Schizophrenia research*, 94(1-3), 29-36.
149. Leweke FM., Giuffrida A., Wurster U., Erich HM., Piomelli D. (1999). Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuroreport*, 10(8), 1665-1669.
150. Dean B., Sundram S., Bradbury R., Scarr E., Copolov D. (2001). Studies on [3H]CP-55940 binding in the human central nervous system : regional specific changes in density of cannabinoid-1 receptors associated with schizophrenia and cannabis use. *Neuroscience*, 103(1), 9-15.
151. Newell KA., Deng C., Huang XF. (2006). Increased cannabinoid receptor density in the posterior cingulate cortex in schizophrenia. *Experimental brain research*, 172(4), 556-560.
152. Blomfield MA., Ashok AH., Volkow ND., Howes OD. (2016). The effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on the dopamine system. *Nature*, 539(7629), 369-377.
153. Borgwardt SJ., Allen P., Bhattacharyya S., Fusar-Poli P., Crippa JA., Seal ML. et al. (2008). Neural basis of Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol : effects during response inhibition. *Biological psychiatry*, 64(11), 966-973.

154. Bhattacharyya S., Morrison PD., Fusar-Poli P., Martin-Santos R., Borgwardt S., Winton-Brown T. et al. (2010). Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology*, 35(3), 764-774.
155. van Hell HH., Jager G., Bossong MG., Brouwer A., Jansma JM., Zuurman L. et al. (2012). Involvement of the endocannabinoid system in reward processing in the human brain. *Psychopharmacology*, 219(4), 981-990.
156. Bloomfield MA., Morgan CJ., Kapur S., Curran HV., Howes OD. (2014). The link between dopamine function and apathy in cannabis users : an [18F]-DOPA PET imaging study. *Psychopharmacology*, 231(11), 2251-2259.
157. Volkow ND., Wang GJ., Telang F., Fowler JS., Alexoff D., Logan J. et al. (2014). Decreased dopamine brain reactivity in marijuana abusers is associated with negative emotionality and addiction severity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(30), E3149-3156.
158. van de Giessen E., Weinstein JJ., Cassidy CM., Haney M., Dong Z., Ghazzaoui R. et al. (2017). Deficits in striatal dopamine release in cannabis dependence. *Molecular psychiatry*, 22(1), 68-75.
159. Spiga S., Lintas A., Migliore M., Diana M. (2010). Altered architecture and functional consequences of the mesolimbic dopamine system in cannabis dependence. *Addiction biology*, 15, 266-276.
160. Kolb B., Gordy G., Limebeer CL., Parker LA. (2006). Chronic treatment with Delta-9-tetrahydrocannabinol alters the structure of neurons in the nucleus accumbens shell and medial prefrontal cortex of rats. *Synapse*, 60, 429-436.
161. Bonnin A., de Miguel R., Hernandez ML., Ramos JA., Fernandez-Ruiz JJ. (1995). The prenatal exposure to delta-9-tetrahydrocannabinol affects the gene expression and the activity of tyrosine hydroxylase during early brain development. *Life sciences*, 56, 2177-2184.
162. DiNieri JA., Wang X., Szutirisz H., Spano SM., Kaur J., Casaccia P. et al. (2011). Maternal cannabis use alters ventral striatal dopamine D2 gene regulation in the offspring. *Biological psychiatry*, 70(8), 763-769.
163. Garcia-Gil L., De Miguel R., Munoz RM., Cebeira M., Villanua MA., Ramos JA. et al. (1997). Perinatal delta(9)-tetrahydrocannabinol exposure alters the responsiveness of hypothalamic dopaminergic neurons to dopamine-acting drugs in adult rats. *Neurotoxicology and teratology*, 19(6), 477-487.

164. Mokler DJ., Robinson SE., Johnson JH., Hong JS., Rosecrans JA. (1987). Neonatal administration of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) alters the neurochemical response to stress in the adult Fischer-344 rat. *Neurotoxicology and teratology*, 9, 321-327.
165. Voruganti LN., Slomka P., Zabel P., Mattar A., Awad AG. (2001). Cannabis induced dopamine release : an in-vivo SPECT study. *Psychiatry research*, 107(3), 173-177.
166. Thompson JL., Urban N., Slifstein M., Xu X., Kegeles LS., Girgis RR. et al. (2013). Striatal dopamine release in schizophrenia comorbid with substance dependence. *Molecular psychiatry*, 18(8), 909-915.
167. Leweke FM., Piomelli D., Pahlisch F., Muhl D., Gerth CW., Hoyer C. et al. (2012). Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Translational psychiatry*, 2, e94.
168. Laaris N., Good CH., Lupica CR. (2010). Delta9-tetrahydrocannabinol is full agonist at CB1 receptors on GABA neuron axon terminals in the hippocampus. *Neuropharmacology*, 59(1-2), 121-127.
169. Amine Benyamina et le Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française. *Addictions et comorbidités*. Edition Dunod, 2014. 26.
170. Amine Benyamina et le Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française. *Addictions et comorbidités*. Edition Dunod, 2014. 25.
171. Amine Benyamina et le Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française. *Addictions et comorbidités*. Edition Dunod, 2014. 27.
172. Leroy C., Karila L., Martinot JL., Lukasiewicz M., Duchesnay E., Comtat C. et al. (2012). Striatal and extrastriatal dopamine transporter in cannabis and tobacco addiction : a high-resolution PET study. *Addiction biology*, 17(6), 981-990.
173. Vanschuren LJ., Pierce RC. (2010). Sensitization processes in drug addiction. *Current topics in behavioral neurosciences*, 3, 179-195.
174. Koob GF., Le Moal M. (2008). Neurobiological mechanisms for opponent motivational processes in addiction. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Serie B, biological sciences*, 363(1507), 3113-3123.
175. Amine Benyamina et le Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française. *Addictions et comorbidités*. Edition Dunod, 2014. 58.
176. Reynaud M., Benyamina A. *Addiction au cannabis*. Edition Flammarion, 2009. 13.

177. Tsuang MT., Lyons MJ., Meyer JM., Doyle T., Eisen SA., Goldberg J. et al. (1998). Co-occurrence of abuse of different drugs in men : the role of drug-specific and shared vulnerabilities. *Archives of general psychiatry*, 55(11), 967-972.
178. Kendler KS., Prescott CA. (1998). Cannabis use, abuse, and dependence in a population-based sample of female twins. *The American journal of psychiatry*, 155(8), 1016-1022.
179. Reynaud M, Benyamina A. *Addiction au cannabis*. Edition Flammarion, 2009. 14.
180. Lynskey MT., Heath AC., Nelson EC., Bucholz KK., Madden PA., Slutske PA. et al. (2002). Genetic and environmental contributions to cannabis dependence in a national young adult twin sample. *Psychological medicine*, 32(2), 195-207.
181. Amine Benyamina et le Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française. *Addictions et comorbidités*. Edition Dunod, 2014. 59.
182. Demily C, Franck N. *Schizophrénie : diagnostic et prise en charge*. Edition Elsevier Masson, 2013. 9.
183. Demily C, Franck N. *Schizophrénie : diagnostic et prise en charge*. Edition Elsevier Masson, 2013. 14-15.
184. Caspi A., Moffitt TE., Cannon M., McClay J., Murray R., Harrington H. et al. (2005). Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene : longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biological Psychiatry*, 57(10), 1117-1127.
185. Nieman DH., Dragt S., van Duin EDA., Denneman N., Overbeek JM., de Haan L. et al. (2016). COMT Val(158)Met genotype and cannabis use in people with an At Risk Mental State for psychosis : exploring gene x environment interactions. *Schizophrenia research*, 174(1-3), 24-28.
186. Leroy S., Griffon N., Bourdel MC., Olié JP., Poirier MF., Krebs MO. (2001). Schizophrenia and the cannabinoid receptor type 1 (CB1) : association study using a single-base polymorphism in coding exon 1. *American journal of medical genetics*, 105(8), 749-752.
187. Chavarria-Siles I., Contreras-Rojas J., Hare E., Walss-Bass C., Quezada P., Dassori A. et al. (2008). Cannabinoid receptor 1 gene (CNR1) and susceptibility to a quantitative phenotype for hebephrenic schizophrenia. *American journal of medical genetics. Part B : Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 147(5), 279-284.
188. Tsai SJ., Wang YC., Hong CJ. (2000). Association study of a cannabinoid receptor gene (CNR1) polymorphism and schizophrenia. *Psychiatric genetics*, 10(3), 149-151.

189. Demily C, Franck N. *Schizophrénie : diagnostic et prise en charge*. Edition Elsevier Masson, 2013. 4.
190. Honea R., Crow TJ., Passingham D., Mackey CE. (2005). Regional deficits in brain volume in schizophrenia : a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *The American journal of psychiatry*, 162(12), 2233-2245.
191. Barbalat G. et Franck N. (2012). Imagerie cérébrale et schizophrénie. *EMC Psychiatrie*, 9(3) : 37-285-A-19.
192. Demily C, Franck N. *Schizophrénie : diagnostic et prise en charge*. Edition Elsevier Masson, 2013. 6.
193. Bangalore SS., Prasad KM., Montrose DM., Goradia DD., Diwadkar VA., Keshavan MS. (2008). Cannabis use and brain structural alterations in first episode schizophrenia—a region of interest, voxel based morphometric study. *Schizophrenia research*, 99(1-3), 1-6.
194. Szeszko PR., Robinson DG., Sevy S., Kumra S., Rupp CI., Betensky JD. et al. (2007). Anterior cingulate grey-matter deficits and cannabis use in first-episode schizophrenia. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 190, 230-236.
195. Chan GC., Hinds TR., Impey S., Storm DR. (1998). Hippocampal neurotoxicity of Delta9-tetrahydrocannabinol. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 18(14), 5322-5332.
196. Block RI., O’Leary DS., Ehrhardt JC., Augustinack JC., Ghoneim MM., Arndt S. et al (2000). Effects of frequent marijuana use on brain tissue volume and composition. *Neuroreport*, 11(3), 491-496.
197. Tzilos GK., Cintron CB., Wood JB., Simpson NS., Young AD., Pope HG Jr. et al. (2005). Lack of hippocampal volume change in long-term heavy cannabis users. *The American journal on addictions*, 14(1), 64-72.
198. Matochik JA., Eldreth DA., Cadet JL., Bolla KI. (2005). Altered brain tissue composition in heavy marijuana users. *Drug and alcohol dependence*, 77(1), 23-30.
199. Chambers RA., Krystal JH., Self DW. (2001). A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 50(2), 71-83.
200. Smith MJ., Cobia DJ., Wang L., Alpert KI., Cronenwett WJ., Goldman MB., et al. (2013). Cannabis-related working memory deficits and associated subcortical morphological differences in healthy individuals and schizophrenia subjects. *Schizophrenia bulletin*, 40(2), 287-299.

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



BOULAY Camille

Les liens de causalité entre la consommation de cannabis et la schizophrénie.

Th. D. Pharm., Rouen, 2019, 142 p.

RESUME

Le cannabis est la substance illicite la plus consommée en France. 42% des adultes âgés de 18 à 64 ans ont déclaré avoir déjà consommé du cannabis au cours de leur vie. La situation est tout aussi préoccupante chez les adolescents puisque, selon les chiffres publiés en 2017 par l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies, 41,8% des garçons et 36,3% des filles âgés de 17 ans, déclarent avoir déjà consommé cette drogue au moins une fois. Ces chiffres s'expliquent, en partie, par la facilité d'accès au cannabis.

Bien que l'on connaisse ses effets néfastes sur l'organisme, son implication dans l'émergence de certaines maladies psychiatriques, comme la schizophrénie, reste encore mal connue. Cependant, il a été montré, grâce à de nombreuses études, que le cannabis avait un impact négatif sur l'évolution de la maladie chez les patients schizophrènes. Sa consommation entraîne une augmentation du nombre de rechutes, une augmentation du nombre d'hospitalisations et elle entraîne également une résistance aux médicaments antipsychotiques. De plus, les patients schizophrènes consommant du cannabis sont moins observants avec leur traitement.

Pour cette thèse, une étude a été menée au Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray, sur deux groupes de patients atteints de schizophrénie (ceux consommant du cannabis et ceux n'en consommant pas). Au travers de cette étude, nous comparons les données issues du groupe cas et du groupe témoin par rapport aux travaux déjà existants sur ce sujet, permettant ainsi d'étayer leurs résultats à propos de l'impact de la consommation de cannabis sur les traitements de la schizophrénie.

MOTS CLES : Cannabis – Schizophrénie – ESCAPAD – Dépendance – Système endocannabinoïde

JURY

Président : Mr COSTENTIN Jean, Professeur émérite

Membres : Mr GUERBET, Professeur, Directeur de la Section Pharmacie

Mme DEFAY-GOETZ Hélène, Psychiatre

Mme LE FLOC'H Maryvonne, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE : 13 septembre 2019