



HAL
open science

Troubles psychotiques et consommation de substances psychoactives

Jessy Clause

► **To cite this version:**

Jessy Clause. Troubles psychotiques et consommation de substances psychoactives. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04516584

HAL Id: dumas-04516584

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04516584>

Submitted on 22 Mar 2024

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 REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE

UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE EN PHARMACIE

ANNEE 2023

N°

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

CLAUSE Jessy

Né(e) le 06/11/1995 à Sedan (08)

présentée et soutenue publiquement le 19/09/2023

**TROUBLES PSYCHOTIQUES ET CONSOMMATION
DE SUBSTANCES PSYCHOACTIVES**

JURY

Président : M. DUKIC Sylvain
Directeur : M. DUKIC Sylvain
Assesseur(s) : Mme. SERRUOT-MILLEROT Emilie
Mme. MARQ Stéphanie

2023-2024

| | |
|--------------------------|---------------------|
| M. R. LE NAOUR..... | DOYEN |
| MME F. REFFUVEILLE | VICE-DOYEN |
| M. S. DUKIC..... | VICE-DOYEN |
| M. B. FULBERT..... | VICE-DOYEN ÉTUDIANT |

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

| | |
|-------------------------------|------------------------------|
| M. A. BELJEBBAR | CHIMIE ANALYTIQUE |
| M. O. DEBARGE | DROIT PHARMACEUTIQUE |
| M. J. DEPAQUIT | PARASITOLOGIE |
| M. S. DUKIC..... | PHARMACOLOGIE - TOXICOLOGIE |
| MME F. EDWARDS..... | PHARMACOTECHNIE |
| MME S. GANGLOFF | BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE |
| M. S. GERARD..... | CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| M. D. GUILLAUME | CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| M. M. KALTENBACH..... | PHARMACOLOGIE |
| M. D. JOUET | BIOCHIMIE |
| MME C. LAVAUD | PHARMACOGNOSIE |
| M. R. LE NAOUR | IMMUNOLOGIE - BIOTECHNOLOGIE |
| M. J-M. MILLOT | CHIMIE ANALYTIQUE |
| M. H. MORJANI..... | BIOCHIMIE |
| M. I. NABIEV | BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES |
| M. O. PIOT | BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES |
| M. J-H. RENAULT | PHARMACOGNOSIE |
| M. D. SOCKALINGUM | BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES |
| MME L. VOUTQUENNE-NAZABADIOKO | BOTANIQUE |

PROFESSEURS DES UNIVERSITES ÉMÉRITES

| | |
|---------------------|---------------------|
| MME M-C. ANDRY..... | PHARMACIE GALENIQUE |
|---------------------|---------------------|

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITES

| | |
|--------------------------|------------------------------|
| M. A. ALABDULMAGID | BOTANIQUE |
| MME H. BERBER..... | CHIMIE ORGANIQUE |
| MME E. BOURGUET..... | CHIMIE ORGANIQUE |
| MME E. BUACHE..... | BIOLOGIE MOLECULAIRE |
| MME M. CALLEWAERT..... | PHARMACIE GALENIQUE |
| MME M. COCHARD | CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| M. M. COLIN..... | MICROBIOLOGIE |
| M. G. COLLIN..... | BIOLOGIE MOLECULAIRE |
| M. C. DENHEZ | CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| MME A. FOULEY | TOXICOLOGIE |
| M. C. GOBINET..... | BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES |
| M. P. LAMEIRAS..... | CHIMIE ANALYTIQUE |
| M. B. LAMKHIOUED | IMMUNOLOGIE - BIOTECHNOLOGIE |
| M. J-P. MARTINET..... | PARASITOLOGIE |
| MME H. MARTY..... | PHARMACOLOGIE |
| MME C. MILLOT | PHYSIOLOGIE HUMAINE |
| MME F. REFFUVEILLE..... | MICROBIOLOGIE |
| M. S. REMY | PHARMACOGNOSIE |
| M. C. SABY | BIOCHIMIE |

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITES (suite)

MME E. SERRUROT-MILLEROT..... TOXICOLOGIE
MME A. TRUSSARDI-RENIER..... BIOLOGIE CELLULAIRE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITES ÉMÉRITES

M. H. FERTE PARASITOLOGIE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITES – PRATICIEN HOSPITALIER

M. F. SLIMANO PHARMACOLOGIE
MME C. TOURNOIS-HIRZEL..... HEMATOLOGIE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M. N. MATHOT.....PHARMACIE OFFICINALE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

MME J. CLARENNE..... PHARMACIE CLINIQUE
MME C. KONECKI PHARMACOLOGIE

ENSEIGNANTS DU SECOND DEGRÉ

MME S. UMARJIKAR ANGLAIS
M. F. RANDRIANAMBININTSOA PARASITOLOGIE

ATTACHÉ TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

MME A. AL ASSAAD CHIMIE ANALYTIQUE
MME L. AUGENDRE PHYSIOLOGIE
M. J. CORDONNIER..... PHARMACOGNOSIE
MME. N. SERHAL..... PHARMACIE GALENIQUE
MME L. THORAVAL..... IMMUNOLOGIE

ADMINISTRATION

MME V. BRULE PINTAUX..... CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS
MME O. DUFOSSE CHEF DU SERVICE SCOLARITE
MME A. DE OLIVEIRA..... ACCUEIL SCOLARITE
MME V. GRZESKOWIAK SECRETARIAT DOYEN PHARMACIE
MME E. KREMER..... CONSERVATEUR DE BIBLIOTHEQUE
M. E. DELARBRE--MATHE GESTIONNAIRE DE SCOLARITE
M. A. FRIHA GESTIONNAIRE DE SCOLARITE
MME K. HACHIN GESTIONNAIRE DE SCOLARITE
MME S. LINDOR GESTIONNAIRE DE SCOLARITE
MME S. VAYEUR GESTIONNAIRE DE SCOLARITE

Je tiens à remercier tout particulièrement mon directeur de thèse et président de jury le Professeur Sylvain DUKIC. Merci pour votre accompagnement et le travail fourni afin que je puisse effectuer un travail de qualité. J'espère ne pas avoir été trop compliqué à diriger au cours de ce long travail.

Merci Madame Emilie SERRUROT-MILLEROT de m'avoir fait l'honneur de faire partie de mon jury de thèse. Merci aussi pour vos différents enseignements au cours de mes études, qui m'ont notamment permis d'avoir un œil critique lors de mes recherches.

Merci Madame Stéphanie MARQ de m'avoir fait l'honneur de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour ton accueil au sein de la pharmacie Neufchâtel, pour m'avoir transmis tes connaissances mais surtout ta bonne humeur au travail !

Je dédicace ce travail à mes parents sans qui rien de tout ceci n'auraient été possible. Merci pour votre soutien et votre confiance sans faille sur tous les aspects de ma scolarité. J'espère vous rendre fiers aujourd'hui et demain. Merci à ma compagne pour ta patience et ton soutien. Une dernière chose, ne me parlez plus de ma thèse, elle est enfin terminée !

Merci à mes amis, qui m'ont accompagné le long de mes études, mais surtout lors des soirées étudiantes.

Je remercie les différentes équipes et titulaires des pharmacies qui m'ont accueilli que ce soit pour des stages ou des remplacements. Un merci tout particulier à Madame Aline TELLIER et l'équipe de la pharmacie Neufchâtel qui m'ont accueilli pour mon stage de sixième année. Si je suis là où j'en suis aujourd'hui dans mon travail c'est en grande partie grâce à vous qui m'avez permis d'apprendre dans les meilleures conditions possibles.

Les opinions exprimées dans cette thèse n'engagent que son auteur et en aucun cas
l' UFR de Pharmacie de Reims.

1 Introduction

Dans notre société les drogues sont omniprésentes. Selon l'observatoire européen des drogues et des toxicomanies, plus de 92 millions des européens de 15 à 64 ans, soit un peu plus de 25%, auraient déjà consommé des drogues illicites au cours de leur vie. Le cannabis est d'ailleurs la drogue illicite la plus consommée devant la cocaïne, la 3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine (MDMA) et pour finir les amphétamines autre que la MDMA. (1)

La consommation de cannabis, dans l'Union Européenne (UE) est stable. En 2018, on estimait qu'environ 87,6 millions d'adultes, de 15 à 64 ans, au sein de l'UE, avait déjà consommé du cannabis au cours de leur vie. Parmi eux, 17,2 millions des jeunes adultes de 15 à 34 ans avaient consommé au cours de l'année écoulée. (1) A l'échelle de la France, en 2017, il a été estimé que l'expérimentation du cannabis concernait 45% des adultes de 18 à 64 ans. Si la consommation globale est restée stable depuis 2014, en revanche chez les collégiens l'usage a diminué de 9,8 % à 6,7%. Ces chiffres font de la France le plus gros consommateur de cannabis en Europe. (2)

La cocaïne est une autre drogue très populaire, notamment grâce aux films et séries. L'évolution de sa consommation dans l'UE reste stable. En 2018, 17 millions le nombre d'adultes européens, de 15 à 64 ans, avaient déjà consommé de la cocaïne au cours de leur vie. Au cours de cette même année, 2,3 millions des jeunes adultes de 15 à 34 ans ont consommée cette substance. (1) A l'échelle du territoire français, 5,6 % des adultes de 18 à 64 ans ont essayé la cocaïne selon les chiffres de 2017, de plus 2,8 % des jeunes de 17 ans déclaraient, cette année-là, avoir déjà pris de la cocaïne au cours de leur vie. (2)

La MDMA se classe troisième des drogues les plus consommées en Europe. Elle est le composant psychoactif principal des ecstasys. Cependant, tous les ecstasys ne contiennent pas forcément de la MDMA. Selon les chiffres de 2018, cette substance avait été consommée par environ 13,5 millions d'adultes européens âgés de 15 à 64 ans au cours de leur vie. La consommation au sein de l'UE reste globalement stable malgré les fluctuations nationales. (1) En France, selon l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies, la consommation de MDMA a fortement augmentée entre 2010 et 2017, en passant de 0,3% des 18-64 ans ayant consommé dans l'année en 2010 à 0,9% en 2014 puis 1,0% en 2017. Au total, c'est environ 5,0% des 18-64 ans qui ont expérimenté la MDMA au cours de leur vie. (2) La MDMA est de ce fait l'amphétamine la plus utilisée. Les amphétamines autres que la MDMA, auraient été expérimentées par 11,9 millions d'adultes européens de 15 à 64 ans. (1) En France, selon les chiffres de 2017, 2,3% des 18-64 ans ont expérimenté les amphétamines autres que la MDMA au cours de leur vie. (3)

Ces substances sont, dans l'esprit collectif, souvent associées à leurs effets bénéfiques. Elles sont soit utilisées dans un but récréatif ou encore dans un rôle d'adjuvant de nos capacités cognitives et créatrices ou encore dans un rôle d'obturateur d'une réalité que l'on ne souhaite pas affronter.

Le cannabis est aujourd'hui la substance la plus controversée. En effet, depuis quelques années, il est observé à travers le monde une légalisation progressive du cannabis. En France,

sa légalisation est un réel débat de société. En effet, le cannabis bénéficie d'une certaine banalisation. De plus, les propriétés thérapeutiques qui lui sont attribuées, notamment par un de ses composants, le Cannabidiol (CBD), afin de traiter certaines douleurs ou encore dans le traitement de la maladie de Parkinson, participe à sa bonne perception par une partie de la société. Si le cannabis est toujours illégal dans notre pays, la vente et la consommation de CBD est parfaitement légale. Ceci pousse ainsi un grand nombre de patient vers cette substance afin de traiter leurs pathologies à la place ou en complément des traitements traditionnels. Il suffit d'ailleurs de taper « cannabis thérapeutique France » dans la barre de recherche de google pour se rendre compte de l'intérêt de ce produit. En effet, en tapant ceci, nous trouvons presque 1,4 millions de résultats.

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a lancé une expérimentation en septembre 2018 concernant le cannabis thérapeutique, cette expérimentation a d'ailleurs reçu le feu vert de l'Assemblée Nationale pour son lancement le 25 octobre 2019. (4) L'expérimentation porte sur 3 000 patients traités et suivis pendant au moins 6 mois, ces patients bénéficieront du traitement jusqu'à la fin de l'expérimentation s'il est efficace et bien toléré. Cette expérimentation ne concerne que cinq indications thérapeutiques, soit les douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies accessibles, certaines formes d'épilepsie sévères et pharmaco-résistantes, certains symptômes rebelles en oncologie liés au cancer ou à ses traitements, les situations palliatives, et enfin la spasticité douloureuse de la sclérose en plaques ou des autres pathologies du système nerveux central.

En tant que pharmacien, il est intéressant de connaître les effets de ces substances. En effet, nous devons pouvoir mettre en garde ou conseiller nos patients ou leurs familles en cas de consommation de drogues. Ces substances peuvent avoir un impact sur la santé et notamment psychique des consommateurs. De nombreuses nouvelles substances de synthèse apparaissent, elles sont appelées Nouvelles Substances Psychoactives (NSP), et comme l'indique leur nom, elles possèdent des propriétés psychoactives. La thèse développée aura pour but de s'intéresser à l'impact de certaines drogues sur la santé psychique des consommateurs. Après avoir expliqué ce que sont les troubles psychotiques et leurs différentes composantes, il sera développé la relation entre le cannabis, la cocaïne, les amphétamines et la MDMA, le LSD et les nouvelles substances psychoactives, et les troubles psychotiques.

2 Les troubles psychotiques

Les troubles psychotiques font partie de la famille des troubles mentaux. Dans ce domaine, il y a deux ouvrages de référence. Premièrement, la 5^e édition du « Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders », le DSM-5, de l'association psychiatrique américaine. Deuxièmement, la Classification Internationale des maladies, actuellement la CIM-11, publiée par l'Organisation Mondiale de la Santé. Pour la suite du développement, le DSM-5 sera utilisé comme base.

Dans le DSM-5, les troubles psychotiques sont référencés dans le chapitre « Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders ». Dans ce chapitre sont réunis, la schizophrénie, les autres troubles psychotiques et troubles schizotypiques de la personnalité, mais aussi les troubles psychotiques induits par une substance ou un médicament. D'un point de vue clinique, il est souvent difficile de différencier ces trois types de troubles mentaux étant donné la similarité de leurs symptômes. Les principaux éléments permettant de définir ces troubles mentaux sont : les délires, les hallucinations, la désorganisation des pensées, un comportement moteur désorganisé ou anormal, et les symptômes négatifs.(5)

2.1 Les délires

Les délires sont aussi appelés illusions. La définition est la suivante « des idées fixes non susceptibles de changer, même à la lumière de preuves contradictoires ».

Cette catégorie de troubles psychotiques, se divise en 6 types de délires.

Le délire de persécution, c'est-à-dire que le sujet va être persuadé qu'une personne ou un organisme lui veut du mal.

Le délire de référence, très proche du délire de persécution. Dans ce cas de figure, l'individu interprétera certains comportements, ou certaines paroles comme étant dirigés contre lui. Dans le langage courant, le terme utilisé est « paranoïa »

Le délire de grandeur, caractérisé par l'attribution d'une grandeur qui n'est pas la sienne. Par exemple, le patient pourra s'attribuer une intelligence supérieure à la sienne ou encore une fortune ou une position socioprofessionnelle plus élevée, ou inférieure, à celle réelle.

Le délire érotomane, souvent résumé par érotomanie. L'individu en souffrant se persuade qu'une ou plusieurs personnes, sont amoureuses de lui.

Le délire nihiliste, qui provoque chez le patient l'intime conviction d'une catastrophe majeure imminente.

Enfin, le délire somatique, cette fois, le sujet sera obnubilé par son état de santé.

2.2 Les hallucinations

Les hallucinations sont un autre type de symptômes des individus souffrant de troubles psychotiques. Elles peuvent être de tous types sensoriels, c'est-à-dire, auditives, visuelles ou tactiles. Il s'agit en réalité d'expériences semblables à des perceptions sans stimulus extérieurs. Par exemple l'individu entendra une voix, ou encore aura la sensation que quelqu'un le touche.

2.3 La désorganisation des pensées

Ce symptôme n'est pas diagnostiqué directement. En effet, la plupart du temps, cette désorganisation des pensées est déduite du discours tenu par l'individu. Elle se manifestera, soit par une inversion des mots, soit une utilisation d'un mauvais mot ou encore par une réponse partiellement ou complètement, sans rapport avec la discussion. Dans les cas les plus sévères, le discours sera incompréhensible.

2.4 La désorganisation du comportement moteur

Le comportement moteur peut lui aussi être altéré par les troubles psychotiques, il sera désorganisé ou anormal. Ceci peut se traduire par des « bêtises enfantines » ou encore une agitation. Il est aussi possible que le sujet soit mis en difficulté par ce trouble dans l'accomplissement de tâches quotidiennes.

Un phénomène de catatonie peut aussi être observé, c'est à dire une diminution de la réactivité à l'environnement. Cela va de la résistance aux instructions ; au maintien d'une posture rigide, inappropriée ou bizarre ; à l'absence totale de réponses verbales et motrices. A l'inverse, la catatonie peut se manifester par une agitation excessive. D'autres caractéristiques sont les mouvements stéréotypés répétés, le regard fixe, les grimaces ou encore le mutisme. La catatonie n'est cependant pas spécifique des troubles psychotiques, elle se retrouve dans d'autres pathologies.

2.5 Les symptômes négatifs

Chez le sujet psychotique, il est possible d'observer un ensemble de symptômes négatifs. Premièrement, il existe la possibilité d'observer une diminution des expressions émotionnelles. L'avolition, c'est-à-dire l'incapacité à initier et persister dans des activités dirigées vers un but, est aussi observée, tout comme l'alogie, qui est une diminution de la parole. Il est aussi possible que le sujet souffre d'anhédonie, soit une diminution de la capacité à éprouver du plaisir. On parlera aussi d'associabilité chez ces individus, ils seront souvent en retrait et ne seront pas ou peu intéressés par les interactions avec leurs semblables.

2.6 Les troubles psychotiques induits par les substances et les médicaments

Dans le DSM-5, il est aussi abordé les troubles psychotiques induits par les drogues et les médicaments.

Pour établir le diagnostic de ces troubles psychotiques, le DSM-5 a créé cinq critères. Tout d'abord, l'individu doit présenter au moins un des deux symptômes suivants, les délires ou les hallucinations. Ensuite, il y a un critère contextuel, il faut apporter la preuve que les symptômes précédents sont apparus pendant ou peu après l'intoxication, ou le sevrage d'une substance ou après l'exposition à un médicament. Il faut aussi que la substance ou le médicament incriminé soit capable de produire les symptômes demandés. De plus, il faut que l'épisode psychotique ne soit pas induit par un autre trouble psychotique plus approprié. La perturbation psychique ne doit pas être exclusivement au cours d'un délire. Enfin la perturbation provoque une détresse ou une déficience cliniquement significative dans le domaine social, professionnel ou dans d'autres domaines importants de la vie quotidienne.

2.7 La schizophrénie

La schizophrénie est une maladie mentale complexe, encore aujourd'hui mal comprise par la communauté scientifique. Les symptômes caractéristiques de la schizophrénie impliquent une série de dysfonctionnements cognitifs, comportementaux et émotionnels. Le diagnostic implique la reconnaissance d'une constellation de signes et de symptômes associés à une altération du fonctionnement professionnel ou social. La schizophrénie est un syndrome clinique hétérogène, il est impossible de définir un patient type. Le DSM-5 a créé un tableau de critères afin de pouvoir diagnostiquer la schizophrénie.

Tableau I : les critères diagnostiques de la schizophrénie selon le DSM-5 (5)

| |
|--|
| <p>A. Deux (ou plus) des éléments suivants, chacun étant présent pendant une partie significative du temps au cours d'une période d'un mois (ou moins si le traitement est réussi). Au moins l'un de ces éléments doit être (1), (2) ou (3) :</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) Délires (2) Hallucinations (3) Discours désorganisé (4) Comportement catatonique ou grossièrement désorganisé (5) Symptômes négatifs |
| <p>B. Pendant une grande partie du temps écoulé depuis l'apparition de la perturbation, le niveau de fonctionnement dans un ou plusieurs domaines majeurs, tels que le travail, les relations interpersonnelles ou l'autonomie, est nettement inférieur au niveau atteint avant l'apparition de la perturbation (ou, lorsque la perturbation est apparue dans l'enfance ou l'adolescence, le niveau de fonctionnement interpersonnel, scolaire ou professionnel attendu n'est pas atteint)</p> |
| <p>C. Les signes continus de la perturbation persistent pendant au moins 6 mois. Cette période de 6 mois doit inclure au moins 1 mois de symptômes (ou moins si le</p> |

| |
|---|
| <p>traitement est réussi) répondant au critère A (c'est-à-dire des symptômes en phase active) et peut inclure des périodes de symptômes prodromiques ou résiduels. Pendant ces périodes prodromiques ou résiduelles, les signes de la perturbation peuvent se manifester uniquement par des symptômes énumérés dans le critère A, présents sous une forme atténuée (par exemple, croyances étranges, expériences perceptives inhabituelles).</p> |
| <p>D. Le trouble schizo-affectif et le trouble dépressif ou bipolaire avec caractéristiques psychotiques ont été écartés parce que 1) aucun épisode dépressif ou maniaque majeur n'est survenu en même temps que les symptômes de la phase active, ou 2) si des épisodes d'humeur sont survenus pendant les symptômes de la phase active, ils ont été présents pendant une minorité de la durée totale des périodes actives et résiduelles de la maladie.</p> |
| <p>E. La perturbation n'est pas attribuable aux effets physiologiques d'une substance (par exemple, une drogue d'abus, un médicament) ou une autre condition médicale.</p> |
| <p>F. En cas d'antécédents de troubles du spectre autistique ou de troubles de la communication apparus dans l'enfance, le diagnostic supplémentaire de schizophrénie n'est posé que si des délires ou des hallucinations importantes, en plus des autres symptômes requis de la schizophrénie, sont également présents depuis au moins un mois (ou moins en cas de traitement réussi).</p> |

3 Le cannabis

Le cannabis est la drogue la plus consommée en Europe. (1) En France, en 2017, il y aurait 18 millions d'expérimentateurs, dont 5 millions d'usagers réguliers. (2) Le cannabis est dérivé de la plante *Cannabis sativa* qui serait originaire d'Asie centrale (figure 1).



Figure 1 : *Cannabis sativa* (6)

La plante de cannabis contient plus de 100 substances chimiques actives différentes appelées cannabinoïdes. Les cannabinoïdes agissent sur différents récepteurs dans l'organisme, notamment les récepteurs CB1 et CB2. Les récepteurs CB1 sont principalement situés dans le système nerveux central (SNC) et sont également présents dans les organes périphériques. Ils jouent un rôle dans la motivation, la cognition, les émotions, la régulation de la douleur, le traitement de la mémoire et le contrôle moteur. Les récepteurs CB2 sont principalement situés dans le système immunitaire et sont présents à un niveau plus faible que les CB1 dans le SNC. Les récepteurs CB2 jouent un rôle dans la modération de l'inflammation et de notre réponse immunitaire aux agents pathogènes. Les récepteurs CB1 et CB2 signalent principalement par le biais de protéines G inhibitrices, et l'activation des protéines G inhibitrices est une stimulation des récepteurs CB1. Cela entraîne l'inhibition de l'adénylyl cyclase, l'activation des protéines kinases activées par des agents mitogènes et l'inhibition de certains canaux calciques voltage-dépendants, ainsi que l'activation des canaux potassiques liés aux protéines G. La stimulation des récepteurs CB2 est similaire, mais la modulation des canaux ioniques par les récepteurs CB2 est plus variable. Parmi les différents cannabinoïdes qui sont présents dans le cannabis, le tétrahydrocannabinol (THC) (figure 2), et le cannabidiol (CBD) (figure3) sont les deux substances qui se sont avérées avoir des effets à la fois thérapeutiques et psychoactifs dans le corps. Le THC est un agoniste partiel des récepteurs CB1 et CB2, avec une affinité de liaison élevée pour le CB1. Le THC a des propriétés psychoactives alors que le CBD n'en a pas. (7)

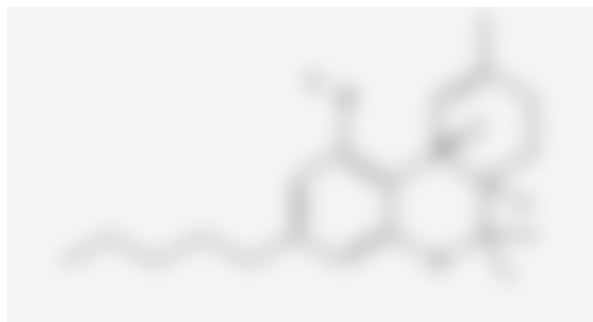


Figure 2 : Le tétrahydrocannabinol (8)

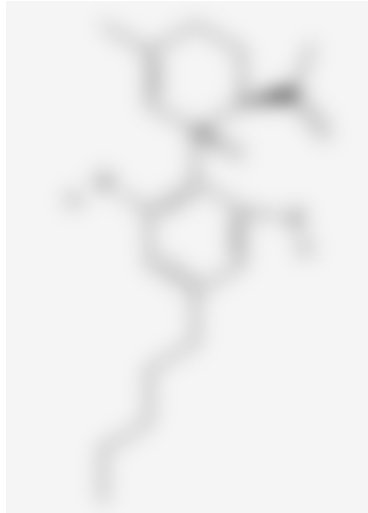


Figure 3 : Le Cannabidiol (9)

3.1 Les effets du cannabis

Les effets du cannabis sont variables en fonction de chaque personne, la quantité consommée, les produits associés, et la concentration en THC. Les effets recherchés chez le consommateur sont le plus souvent, un sentiment de détente et de bien-être, l'euphorie, une impression de planer, et une désinhibition sociale. Il est rapporté aussi une intensification des perceptions sensorielles, ainsi qu'une modification de l'appréciation du temps et de l'espace : le temps semble passer plus lentement alors que les sons, les images et les sensations tactiles gagnent en intensité et en finesse. Ces effets apparaissent rapidement lorsque le cannabis est fumé, et s'intensifie au bout de 15 à 20 minutes et durent entre 2 et 4 heures. Lorsque le cannabis est ingéré, les effets apparaissent au cours de la digestion, soit entre 30 minutes et 2 heures et ont une durée de 4 à 6 heures. Outre ces effets recherchés par les consommateurs, on observe un certain nombre d'autres effets. Premièrement, la consommation de cannabis peut entraîner une baisse de la capacité de concentration, une voix enrouée, des toux ou encore une xérostomie. De plus, une rougeur des yeux, une dilatation des pupilles, une augmentation de la tension artérielle et du rythme cardiaque, accompagnés de palpitations ou à l'inverse des hypotensions orthostatiques peuvent être observés. Il est aussi observé des phénomènes de somnolence, de fringale, de nausée ou de céphalée. Il a aussi été constaté une altération de la mémoire immédiate. Lors de la consommation, le consommateur, peut aussi s'attendre à une baisse de la vigilance et un ralentissement des réflexes. Ces effets sont le plus souvent résolutifs lorsque le cannabis ne fait plus effet. L'usage régulier, peut entraîner des bronchites chroniques, mais aussi, comme le tabac des cancers du poumon, de l'œsophage mais aussi de la langue ; il existe notamment un effet synergique entre le tabac et le cannabis. A forte dose, le cannabis peut aussi être responsable de dépersonnalisation et de déréalisation. (10,11)

Il existe aussi un syndrome cannabinoïde, il survient majoritairement chez les fumeurs réguliers, plusieurs années après le début de leur consommation, sans seuil de consommation. Il se caractérise par des vomissements fréquents et incontrôlables, des nausées intenses, des douleurs abdominales importantes et parfois de la fièvre. Ces symptômes peuvent être soulagés par des douches ou des bains chauds. (10)

Cependant, les effets cités auparavant ne sont pas les seuls imputés au cannabis, en effet, comme nous le verrons dans la partie suivante de nombreuses études montrent un lien entre la consommation de cannabis et l'apparition de troubles psychotiques, ou l'exacerbation de ces derniers.

3.2 Le cannabis et les psychoses

Il existe un grand nombre d'études et de revues s'intéressant à la relation entre la consommation de cannabis et les troubles psychotiques.

En 2007, Moore *et al.* (12) ont analysé 35 études portant sur la relation entre le cannabis et les troubles psychotiques. Ils ont constaté un risque accru de troubles psychotiques chez les personnes ayant déjà consommé du cannabis. Ils ont aussi constaté que le risque était plus élevé chez les personnes qui consommaient le plus fréquemment du cannabis, soit qu'il existe une relation dose-réponse.

En 2019, Pearson et Berry (13), ont étudié la relation entre le cannabis et les troubles psychotiques en se basant sur les critères diagnostics du DSM-5. Ils ont décrit 3 types de troubles psychotiques induits par le cannabis selon leurs durées. Tout d'abord, l'intoxication cannabique, se référant aux effets psychotiques immédiats et transitoires dus à la consommation de cannabis. Lorsque ces effets sont persistants ou considérés comme graves, le terme de troubles psychotiques induits par le cannabis (CaIPD) sera alors utilisé. Enfin, le dernier type de trouble psychotique mis en lien avec le cannabis dans cette revue est la schizophrénie lorsque les symptômes psychotiques persistent au-delà de 4 mois.

Le premier trouble psychotique étudié dans cette revue, est l'intoxication cannabique. Le diagnostic d'intoxication cannabique est posé lorsqu'il y a une consommation récente de cannabis, des changements comportementaux ou psychologiques importants qui se sont développés pendant ou peu après la consommation de cannabis, et des stigmates physiques indiquant l'intoxication comme une injection conjonctivale ou une xérostomie. Les symptômes psychotiques ne sont pas nécessaires au diagnostic d'intoxication cannabique mais peuvent en faire partie, à condition que les symptômes psychotiques ne soient pas suffisamment graves ou persistants pour justifier une attention clinique, le cas échéant le CaIPD sera diagnostiqué. (5)

Concernant, l'intoxication cannabique, Pearson et Berry (13), ont étudié deux études expérimentales examinant l'incidence du THC chez le sujet sain. Ainsi, ils ont pu constater que le THC, injecté par voie intraveineuse chez des sujets sains était capable de produire des symptômes psychotiques positifs et négatifs. Cependant, en les rapprochant des résultats des patients schizophréniques, ils ont constaté que l'ampleur des symptômes était assez faible et transitoire. Ils ont aussi pu constater qu'il existait une relation dose-réponse. En effet, dans une des études, une injection de 5 mg de THC produisait plus de symptômes qu'une injection de 2,5 mg de THC. Selon, Pearson et Berry, dans les études humaines en laboratoire, concernant des individus en bonne santé à qui il a été administré du THC à des doses élevées, il a été estimé que 35 à 50% d'entre eux présenteront des symptômes psychotiques. Karila *et al.* (14) ont aussi

analysé une étude contre placebo concernant les effets du THC injecté par voie intraveineuse chez des sujets sains. Une fois encore, le THC était associé avec des symptômes psychotiques positifs, mais aussi de l'anxiété.

Cependant, les études en laboratoire ne reflètent pas la réalité, le THC a été administré par voie intraveineuse, alors que dans les situations habituelles de consommation, il est inhalé ou ingéré. De ce fait, pour avoir des résultats fidèles à la réalité, il faut se pencher sur les témoignages des utilisateurs.

Pearson et Berry (13) ont donc analysés une revue de Green *et al.* parue en 2003. Cette revue a examiné 12 études qui ont sondé les effets subjectifs des usagers lors de la consommation de cannabis. Trois de ces études ont utilisé des questions ouvertes pour obtenir les effets subjectifs, tandis que neuf études ont utilisé des questions fermées. Toutes les études utilisées avaient un échantillon de plus de 30 personnes. Les études à questions ouvertes ont révélé que 2 à 14% des sujets ont signalé des hallucinations, tandis que 6 à 15% des sujets ont signalé une paranoïa. Les études sur les questions fermées ont permis de combiner les résultats lorsque les enquêtes posaient des questions similaires ou identiques sur les effets subjectifs du cannabis. Parmi les sujets des études sur les questions fermées, 19,8% ont signalé des hallucination/visions (N=3 082), tandis que 51,4% ont signalé une paranoïa (N=2 708). Il est intéressant de noter que les questions fermées ont suscité plus de symptômes psychotiques que les questions ouvertes. Karila *et al.* (14) ont aussi remarqué, que de fortes doses de cannabis, pouvaient produire, chez des sujets sans antécédent de maladie mentale des symptômes psychotiques. Ces symptômes, de courte durée, disparaissant le plus souvent en une semaine, était des phénomènes de dépersonnalisation et de déréalisation, des délires, des hallucinations, des idées paranoïaques, des pensées désorganisées, une agitation psychomotrice, mais aussi une panique irrationnelle. Ils ont par ailleurs, observé une relation dose-réponse, entre la consommation de cannabis et les troubles psychotiques.

Comme nous l'avons vu précédemment, les troubles psychotiques induits par une substance sont reconnus par le DSM-5. De ce fait, les troubles psychotiques induits par le cannabis sont soumis aux mêmes critères pour être diagnostiqués. Donc, le diagnostic est posé en présence d'hallucinations ou de délires, ou les deux, développés pendant ou peu après l'intoxication au cannabis, et les symptômes ne doivent pas être mieux expliqués par un trouble psychotique indépendant qui n'est pas induit par le cannabis. De plus, le cannabis est considéré comme capable de produire de tels effets. Le DSM-5 suggère donc que si les symptômes psychotiques persistent au-delà d'un mois le diagnostic de CaIPD doit être envisagé.

Pearson et Berry (13) ont analysé une étude de 2016 utilisant les données des services d'urgence de Vallernes *et al.* Cette étude nous donne un exemple de données de registre d'une association cannabis/psychose conforme au CaIPD. Cette étude a fouillé une base de données européenne (Euro-DEN) qui suit les visites aux urgences pour toxicité aiguë liée aux drogues récréatives. Sur une période d'un an, dans 16 centres, ils ont trouvé 90 présentations aux urgences où la psychose était une plainte et où une consommation aiguë de cannabis avait eu lieu. Dans 31 de ces cas, le cannabis était la seule substance signalée. Cette étude a exclu les

cas d'overdose ou d'automutilation et a permis que les substances dont la consommation aiguë a été documentée soient déclarées par les patients et les observateurs. Cette seconde distinction est particulièrement importante lorsqu'il s'agit d'évaluer l'association entre la consommation aiguë de cannabis et une psychose compatible avec le CaIPD, car les tests de laboratoire pour le cannabis peuvent être positifs longtemps après l'ingestion. Le CaIPD, bien que n'étant pas nommé dans leur revue, a aussi été remarqué par Karila *et al.* (14).

Selon le DSM-5, lorsque le CaIPD persiste au-delà de trois mois, il faut envisager un autre diagnostic. A l'heure actuelle, cet autre diagnostic est la schizophrénie.

Pearson et Berry(13) ont repris une étude de Andreasson utilisant les données de la conscription militaire suédoise. Cette étude se base sur des données qui représentent 97% de la population masculine âgée de 18 à 20 ans en Suède en 1969. Les données sur la consommation de substances, y compris le cannabis, ont été recueillies au moment de la conscription et les résultats de la schizophrénie au cours des 15 années suivantes ont été recueillis et mis en correspondance avec les déclarations initiales des sujets sur la consommation de cannabis. L'étude a mis en évidence un risque accru de schizophrénie chez ceux qui avaient déjà consommé du cannabis avant leur conscription et a établi une relation dose-réponse en ce qui concerne le nombre de consommations de cannabis au cours de la vie et le risque de schizophrénie. Les auteurs ont aussi analysé une étude de Zammit *et al.* ayant effectué un suivi de 27 ans de la même cohorte et ont réanalysé les données. Le nombre de sujets analysés était de 50 053. Ils ont rapporté un odd ratio pour la schizophrénie de 2,2 pour ceux qui avaient consommé du cannabis et un odd ratio de 6,7 pour ceux qui en avaient consommé plus de 50 fois. L'effet subsistait après ajustement de certains facteurs de confusion potentiels, notamment les diagnostics psychiatriques au moment de la conscription, le score de QI, les variables de personnalité liées aux relations interpersonnelles, le lieu d'éducation, l'âge du père et le tabagisme. L'odd ratio ajusté pour le fait d'avoir déjà consommé du cannabis était de 1,5 et l'odd ratio ajusté pour une consommation de cannabis supérieure à 50 fois au cours de la vie était de 3,1. Au-delà de cette étude d'autres études longitudinales ont conclu à l'association entre la consommation de cannabis et un trouble psychotique chronique, que ce soit la schizophrénie, ou des troubles schizophréniformes. Ces troubles schizophréniformes, induits par la consommation de cannabis, avaient déjà été mis en lumière par Karila *et al.* (14). Ils avancent même que la consommation de cannabis, pourrait précipiter l'apparition de la schizophrénie, ou en exacerber les symptômes.

Pearson et Berry (13), ont aussi abordé la question d'une évolution d'un trouble psychotique à l'autre. Ils ont repris une étude utilisant les données du registre danois de 1994 à 2014 ayant examiné la proportion de patients ayant reçu un diagnostic de troubles psychotique induit par une substance et qui recevraient plus tard un diagnostic de schizophrénie ou de trouble bipolaire. Dans cette étude, il s'agissait de patients qui n'avaient pas reçu de diagnostic de schizophrénie ou de trouble bipolaire avant l'épisode psychotique induit par une substance. Il a été rapporté que 41,2% des patients présentant un trouble psychotique induit par cannabis se sont finalement vu attribuer un diagnostic de schizophrénie. Au total, dans cette étude, 47,4% des patients présentant un trouble psychotique induit par le cannabis ont fini par devenir

schizophrènes ou bipolaires. Dans cette étude, le cannabis présentait le taux le plus élevé de conversion d'une psychose induite par une substance en schizophrénie ou en trouble bipolaire, parmi toutes les substances étudiées. La moitié des patients souffrant de CaIPD qui se sont convertis en schizophrénie l'ont fait dans les 3,1 ans suivant le premier épisode psychotique, tandis que les autres, l'ont fait sur de plus longues périodes. Selon Pearson et Berry, ceci peut être considéré comme une preuve que l'épisode de CaIPD est une entité à part entière et non un premier épisode de schizophrénie mal diagnostiqué. Dans leur revue, Pearson et Berry, ont étudié d'autres études, confirmant ce phénomène de conversion de CaIPD vers la schizophrénie. Cependant, ces études portent sur la consommation de cannabis chez des personnes relativement jeunes. Il semblerait, que l'âge du début de consommation ai une influence importante sur l'association cannabis/schizophrénie. Les auteurs, avancent l'explication suivante, le cannabis aurait des effets plus marqués sur les cerveaux en développement. Ils ont aussi étudié une méta-analyse de 2016 portant sur 10 études (66 816 personnes au total dans l'ensemble des études) et examinant l'association entre le degré de consommation de cannabis et les symptômes psychotiques ultérieurs. Cette méta-analyse a trouvé un odd-ratio global de 3,90 pour les gros consommateurs par rapport aux personnes n'ayant jamais consommé de cannabis. Les études utilisées dans cette méta-analyse comportaient au moins trois groupes de consommation de cannabis : jamais ; un ou plusieurs niveaux intermédiaires de consommation ; et un niveau « lourd », soit par la durée de la consommation de cannabis, la fréquence de la consommation de cannabis ou le nombre total de fois où le cannabis a été consommé au cours de la vie. Cette méta-analyse incluait des résultats autres que les seules troubles psychotiques chroniques. Cependant les auteurs l'ont jugé très utile pour prouver que la relation dose-réponse est robuste. Enfin, ils ont analysé une étude de contrôle de cas, qui a révélé que parmi les patients souffrant de troubles psychotiques, ceux qui consommaient du cannabis quotidiennement, ceux qui consommaient du cannabis plus puissant et ceux qui avaient commencé à un plus jeune âge avaient tendance à connaître l'apparition de symptômes psychotiques plus tôt que les patients souffrant de troubles psychotiques qui ne consommaient pas de cannabis de la même manière à haut risque. Cette étude se montre comme étant non seulement une preuve supplémentaire, d'une relation cannabis/troubles psychotiques mais aussi une preuve d'une relation dose-réponse.

En 2007, la relation entre la consommation de cannabis et le développement de troubles psychotiques, mais aussi la relation dose-réponse était déjà admises. Moore *et al.* (12) ont analysé 35 études portant sur la relation entre le cannabis et les troubles psychotiques. Ils ont constaté un risque accru de troubles psychotiques chez les personnes ayant déjà consommé du cannabis. Ils ont aussi constaté que le risque était plus élevé chez les personnes qui consommaient le plus fréquemment du cannabis, soit qu'il existe une relation dose-réponse.

Dans leur revue, Lowe *et al.* (15) ont aussi étudié le lien entre la consommation de cannabis et les troubles psychotiques. En s'appuyant sur plusieurs articles, ils affirment que la consommation de cannabis est une des causes possibles du développement des troubles psychotiques. D'ailleurs, selon eux, 25% des sujets psychotiques présentent un diagnostic de trouble de consommation de cannabis. Comme Pearson et Berry, ils relatent les conclusions de certains articles montrant que le THC est associé un risque accru de psychose, et notamment en

suivant une relation dose-dépendante. Il existe aussi un risque d'apparition précoce des symptômes psychotiques lié à la consommation de cannabis. Une étude, reprise dans cette revue a démontré que la consommation de cannabis multipliait par 2 le risque d'apparition d'une schizophrénie. Ce risque est même multiplié par 6 chez les consommateurs chroniques. Les auteurs se sont aussi penchés sur l'évolution des psychoses en fonction de l'arrêt ou non de la consommation. Chez les patients ayant présenté un premier épisode et ayant continué de consommer, il a été observé des taux de rechutes plus élevés, des hospitalisations plus longues, des symptômes positifs et négatifs accrus, ainsi qu'une variété d'impacts négatifs sur le fonctionnement par rapport aux sujets ayant stoppé leur consommation de cannabis. Hasan *et al.* (16) partagent les mêmes conclusions dans leur revue, concernant la responsabilité du cannabis dans l'apparition et l'exacerbation des troubles psychotiques.

Il semble donc clair, à la lumière des études, qu'il existe un lien entre l'apparition de troubles psychotiques et la consommation de cannabis. Ce lien, en plus d'exister, semble médié par une relation dose-réponse. Cependant, il semblerait que ce ne soit qu'une minorité des consommateurs qui soit touché par les troubles psychotiques lors de la consommation, ou plus tardivement. La question d'une prédisposition ou de conditions favorisant la survenue de psychoses cannabique peut alors se poser.

Pearson et Berry (13) ont repris une étude de Mason *et al.* sur les symptômes psychotiques aigus associés à la consommation de cannabis et qui a classé les consommateurs de cannabis en fonction des scores élevés ou faibles obtenus, avant la consommation, au questionnaire sur la personnalité schizotypiques (SPQ). Le SPQ a été utilisé comme une approximation des symptômes psychotiques de base et peut être considéré comme un indicateur de risque ou de susceptibilité à la psychose. Cette étude a révélé que les effets transitoires aigus sur les symptômes psychotiques étaient plus importants chez les personnes ayant un score SPQ plus élevé au départ. Les effets aigus ont été considérés comme la différence entre les scores de l'inventaire des états psychotomimétiques (PSI) 10-15 minutes après la consommation et les scores PSI 3 à 5 jours plus tard après au moins 24 heures d'abstinence de cannabis. Ce résultat prouve que certaines personnes, en particulier celles qui présentent des symptômes psychotiques légers au départ sont plus sujettes que d'autres à des symptômes psychotiques aigus et transitoires associés à la consommation de cannabis.

Selon Pearson et Berry (13), il existerait aussi une composante génétique concernant la relation cannabis/schizophrénie. Ils ont étudié plusieurs études afin de mettre en évidence la relation de certain polymorphisme génétique et la schizophrénie. Ils admettent, que le cannabis seul ne pourrait pas déclencher de schizophrénie, mais qu'associer la consommation de cannabis et un code génétique particulier pourrait déclencher une schizophrénie. Cette composante génétique est aussi mise en évidence dans une publication de Deng *et al.* (17). En effet, les effets psychoactifs du THC pourrait être modéré selon un polymorphisme sur le gène de la cathecol-O-méthyltransferase.

Dans un article paru dans The Lancet (18), Suzanne H. Gage a étudié la relation entre la consommation de cannabis et les troubles psychotiques. Bien qu'admettant que la

consommation de cannabis est responsable de troubles psychiatriques, elle rappelle une anomalie, si la consommation de cannabis a augmenté dans certaines populations, le niveau correspondant d'incidence des psychoses n'a pas augmenté. Elle a donc étudié une étude Di Forti *et al.* (19). Ces derniers ont exploré ce paradoxe plus en détail, en examinant les mesures détaillées de la consommation de cannabis de 901 patients atteints d'un premier épisode de psychose et de 1 237 témoins dans 11 sites en Europe. En outre, ils ont utilisé les données sur le cannabis de leur échantillon de contrôle pour évaluer le lien entre les habitudes de consommation de cannabis dans la région et les données sur l'incidence de la psychose dans cette région, tirées du projet EU-GEI (European Network of National Schizophrenia Networks Studying Gene – Environment Interactions). Leurs résultats suggèrent qu'une partie de la variation de la fréquence de consommation et du type de cannabis utilisé pourrait être impliquée dans les différents taux de psychose dans les différentes régions. Les associations observées entre le cannabis et la psychose concernent principalement les consommateurs quotidiens et en particulier ceux qui consomment du cannabis très puissant, c'est-à-dire avec un fort taux en THC. Di Forti et ses collègues ont également examiné la relation entre les taux d'incidence des troubles psychotiques dans 11 des différents sites de l'étude et les habitudes de consommation de cannabis dans le groupe témoin échantillonné pour leur étude cas-témoin. Ils ont constaté que pour presque chaque site évalué dans l'étude, la prévalence de la consommation quotidienne de cannabis chez les témoins, ou la prévalence de la consommation de cannabis très puissant était corrélée aux taux d'incidence de la psychose dans le site en question. Pour Gage, cela ne suffit pas pour affirmer que seule la consommation quotidienne d'un cannabis puissant puisse être à l'origine de psychoses. Elle aborde la question génétique. En effet, il existerait des preuves d'une étiologie génétique partagée entre le risque de psychose et la probabilité de consommer du cannabis. Selon elle, il est possible que les individus interrogés par Di Forti et ses collègues aient eu des symptômes psychotiques subcliniques avant l'initiation au cannabis.

Pour leur revue, Ortiz-Medina *et al.* (20) ont analysé 66 articles, comprenant 23 études de cohorte et 43 revues. La revue a inclus les études chez l'Homme trouvées dans la base de données PubMed et publiées en anglais et en espagnol jusqu'en mai 2018. Toutes les études et les résumés des articles qui contenaient les mots clés « cannabis » et « psychoses » ont été examinés. Les critères d'inclusion étaient des études de cohorte longitudinales et de suivi, qui incluaient des patients qui consomment du cannabis sans symptomatologie préalable. Les critères d'exclusion étaient les patients présentant une symptomatologie préalable à la consommation ou un diagnostic de psychose ou de schizophrénie. Les conclusions de cette revue sont que la majorité des résultats des travaux sont cohérents et indiquent que la consommation de cannabis entraîne des symptômes psychotiques. La plupart des auteurs ont souligné que la consommation était un facteur de risque pour différents troubles psychotiques et serait un facteur causal pour le développement de la schizophrénie ou de symptômes psychotiques. Comme dans les revues et articles que nous avons vus précédemment, la relation dose-réponse est mise en évidence, suggérant que la consommation répétée de cannabis peut augmenter le risque de souffrir de psychoses. Il a même été suggéré que ce risque augmente lorsque le nombre de consommations au cours de la vie dépasse 50 fois. Cependant, le nombre de consommations serait lié à la présence d'une dépendance au cannabis. Un autre facteur

important mis en lumière dans cette revue est l'âge du début de consommation. Une consommation précoce avant l'âge de 15ans, serait associée à un plus grand risque de développer une psychose et serait plus dangereuse. De plus, plus l'âge du développement de la dépendance au cannabis est bas, plus la possibilité de développer des symptômes psychotiques est grande. Il n'y a pas d'influence du sexe dans la relation entre la consommation de cannabis et le développement de symptômes psychotiques ou de psychoses. Les études sur l'influence des événements traumatiques sont limitées et les preuves sont contradictoires. Environ 8 à 13% des cas de schizophrénie pourraient être évitées en évitant la consommation de cannabis, mais ces résultats ne sont que des estimations qui doivent être corroborés à l'avenir. Il semblerait que la consommation de cannabis double le risque de développer une psychose, et il existe une interaction gène-environnement qui renforcerait cette association chez les sujets vulnérables.

Shah *et al.* (21) se sont interrogé sur la possibilité d'une évolution d'une Psychose Induite par le Cannabis (CaIP) vers un troubles psychotiques indépendant. Ils ont récupéré les données des patients ayant reçu un diagnostic de CaIP entre janvier 2002 et octobre 2011. Ils ont ensuite étudié chaque cas afin de savoir s'ils avaient développé un trouble psychotique. Dans leur étude, 34% des patients diagnostiqués avec une CaIP au moment de la première évaluation ont évolué pour développer un trouble psychiatrique indépendant aux alentours de 5,7 ans en moyenne. Ce taux retrouvé ici est légèrement inférieur au taux de conversion d'environ 45% observé dans les deux études précédentes sur l'évolution à long terme de la CaIP, réalisées par Niemi-Pynttari *et al.* et Arendt *et al.* Le taux de conversion était plus élevé (50%) dans le sous-ensemble des patients atteints de CaIPD. L'abstinence de la consommation de cannabis après le premier épisode était fortement associée à une évolution et à une issue favorable, tandis que la persistance de la consommation de cannabis entraînait un pronostic nettement plus défavorable dans de nombreux cas. Un âge plus jeune au moment de l'apparition de la maladie prédit un mauvais résultat, ceci est en accord avec les autres revues cité précédemment.

Libuy *et al.* (22) ont étudié la prévalence de la schizophrénie et des troubles psychotiques relatifs chez les utilisateurs de cannabis et de cocaïne chez les individus consultants dans un service de toxicomanies. Ils se sont spécialement intéressés au cas du Chili. Ils ont étudié le cas de 22 615 personnes sur les 30 502 présentes dans la base de données utilisée. Ils ont classé les individus selon le ou les produits utilisés. C'est-à-dire premièrement les consommateurs de cocaïne seule, deuxièmement les consommateurs de cannabis seul, et troisièmement les consommateurs de cocaïne et de cannabis. La prévalence de schizophrénie ou de psychose relatives s'est révélée être de 5,2% chez les consommateurs de cannabis seul. Chez les consommateurs des deux substances, la prévalence est de 2,3%.

Van Heugten- Van Der Kloet *et al.* (23) ont mené une étude concernant les troubles dissociatifs induits par la MDMA, le cannabis et la cocaïne. Dans leur étude, ils ont administré une dose unique de cannabis aux participants afin de comparer leurs troubles dissociatifs à ceux ayant reçu une dose unique de cocaïne et à ceux ayant reçu un placebo. Afin d'évaluer les troubles dissociatifs, ils se sont servis du Dissociative Experiences Scale (DES) et du Clinician-Administered Dissociative States Scale (CADSS). Les résultats de cette étude en utilisant le

CADSS, montrent que les scores concernant le cannabis et la cocaïne sont significativement plus élevés que pour le groupe placebo. Le même schéma de résultat est retrouvé en utilisant le DES. En comparant ces résultats avec ceux obtenus par un groupe de patients schizophrènes, les auteurs ont pu remarquer que le cannabis provoquait des scores significativement plus importants tandis que la cocaïne donnait des résultats comparables aux patients schizophrènes.

Le CBD, autre principal composant du cannabis est une molécule de plus en plus popularisée. En effet, il est possible aujourd'hui s'en procurer dans des boutiques spécialisées légalement, sous différentes formes : infusion, huile, gélule ou encore vapoteuse. Cependant, si ses propriétés bénéfiques sont prônées concernant les douleurs, le stress ou encore l'anxiété, il faut s'interroger sur ses éventuels effets indésirables, et notamment sur le sujet qui m'intéresse, les troubles psychotiques.

Solowij *et al.* (24) ont mené une étude concernant l'effet du THC, et du CBD seuls ou associés vaporisés. Ils ont exclu de leur études les sujets ayant déjà vécu des épisodes psychotiques induits par le cannabis mais aussi ceux ayant des antécédents personnels ou au premier degré de troubles psychiatriques. Afin d'étudier les effets dissociatifs des deux substances, ils ont mis en place cinq sessions d'administration avec une semaine d'intervalle afin d'éliminer les substances. Il a donc été administré aux sujets soit un placebo, du THC seul dosé à 8 mg, du CBD seul dosé à 400 mg, un mélange THC + CBD dosés respectivement à 8 et 4 mg et enfin un mélange THC + CBD dosés respectivement à 12 et 400 mg. Il faut noter que le mélange 8/4 correspond à la moyenne des dosages trouvés dans le cannabis. Afin d'évaluer les effets dissociatifs de chaque produits, les auteurs ont utilisé le Clinician Administered Dissociative States Scale (CADSS) et le Psychotomimetic Symptom Inventory (PSI). Leur étude leurs a permis de découvrir deux choses. Premièrement, des doses élevées de CBD (400 mg) lorsqu'elles sont vaporisées conduisent à une intoxication caractérisée par des symptômes dissociatifs, notamment des phénomènes de déréalisation et de dépersonnalisation. Deuxièmement, de faibles doses de CBD ajoutées au THC potentialisent l'intoxication par rapport au THC seul, en particulier chez les consommateurs occasionnels de cannabis, tandis que des doses élevées de CBD ajoutées au THC réduisent l'intoxication. Ces résultats sont spécifiques au vapotage, cependant, au vu de l'augmentation de l'utilisation de CBD via des cigarettes électroniques, il est important de connaître les effets que ce dernier procure.

En conclusion, la consommation de cannabis peut être responsable de troubles psychotiques. En effet, plusieurs études, et témoignages le confirment. Ces troubles psychotiques peuvent être plus ou moins graves. Ils peuvent être très fugace, et survenir que pendant l'intoxication au cannabis. Ils peuvent aussi persister dans le temps et surtout conduire à des maladies psychotiques durables comme la schizophrénie. Cependant, ce n'est pas l'ensemble des consommateurs qui souffriront de troubles psychotiques. Il semblerait qu'il existe une vulnérabilité inter-individuelle médiée notamment par notre génome ou notre environnement.

4 La cocaïne

La cocaïne est un alcaloïde produit de manière biosynthétique à partir de *Erythroxylum coca*, un arbuste originaire des hauts plateaux des Andes et du nord de l'Amazonie en Amérique du Sud (figure 4). La cocaïne se retrouve sous deux formes : un sel de chlorhydrate ou une base pure. (figure 5) Le chlorhydrate de cocaïne, simplement appelé cocaïne, est une poudre blanche soluble dans l'eau et généralement reniflée par le nez. La « cocaïne crack », le plus souvent appelé crack, est une base libre. C'est un solide jaune qui est généralement fumée à l'aide d'une pipe à crack. (27)

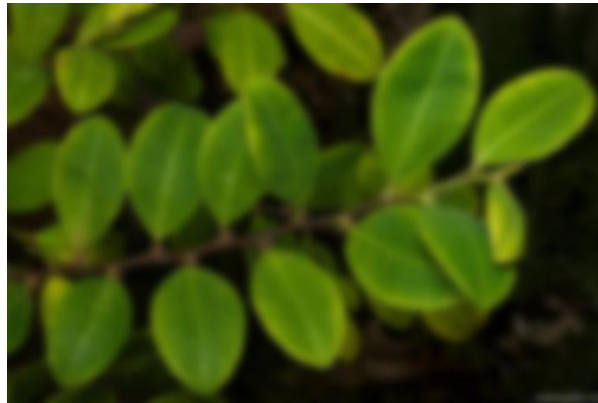


Figure 4: *Erythroxylum Coca*(25)

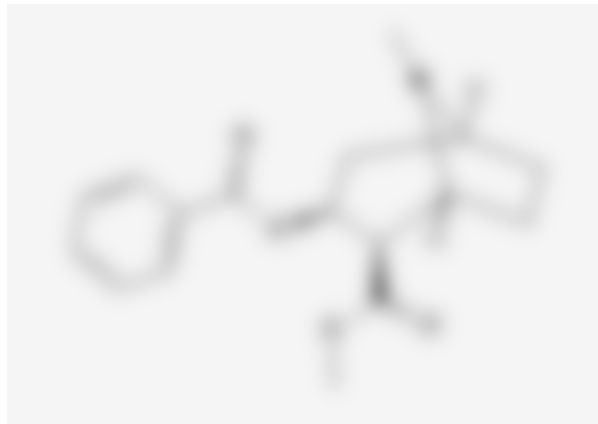


Figure 5 : *Cocaïne*(26)

L'histoire entre l'Homme et la cocaïne est très ancienne. Depuis des milliers d'années, les indigènes sud-américains consomment du thé de coca ou mâchent des feuilles de coca séchées avec de la chaux ou de la cendre, ce qui favorise la libération de cocaïne dans la salive. En plus des bienfaits généraux stimulants et rajeunissants associés à la coca, y compris le soulagement de la faim et de la soif, cette pratique a été utilisée par les locaux ainsi que par les voyageurs en Amérique du Sud spécifiquement pour soulager le mal de l'altitude. Ces effets « magiques », associés à la lente libération de cocaïne par la mastication ou l'infusion du thé, ont conféré à la plante de coca un statut mystique parmi la population locale. Considérée comme un don du ciel, elle a été appelée « la plante divine » des Incas. Lorsque les Espagnols ont envahi l'Amérique du Sud et réduit la population en esclavage, ils ont constaté que le fait de permettre aux esclaves de mâcher des feuilles de coca tout en travaillant les rendait plus affables et plus enclins à accomplir des tâches périlleuses. (27)

Dans la communauté scientifique, le retour de la cocaïne en Europe a permis le premier isolement en 1855 par Niemann et le développement ultérieur du « vin de coca » par Angelo Mariani. Le Vin Mariani était un vin de Bordeaux additionné de feuilles de coca, il contenait 10% d'alcool et 8,5% de cocaïne provenant d'*Erythroxylum coca*. Il existe une autre boisson, beaucoup plus connue, qui utilisait les feuilles de coca, le Coca Cola, cependant, aujourd'hui, il n'y a plus de trace de cocaïne dans cette boisson. La popularisation de la cocaïne est due en grande partie à Sigmund Freud, qui a documenté les effets stimulants et euphorisants de la cocaïne. Il a aussi pu montrer un effet dose-dépendant de la cocaïne sur l'humeur, et sur la force des mains. (27)

Les savoirs hérités des Incas, les recherches scientifiques préliminaires de Freud et d'autres, ont fait saisir les propriétés médicinales de la cocaïne, et la prescription de cocaïne pour les maux de dents, les maux de tête, la dyspepsie, les troubles gastro-intestinaux, la névralgie et la mélancolie, a rapidement suivi au tournant du 20^e siècle. La cocaïne était également utilisée dans des solutions de 4 à 20% pour l'anesthésie locale, principalement en chirurgie ophtalmologique, en raison de la capacité unique de la cocaïne à bloquer la conduction nerveuse et à provoquer une vasoconstriction des muqueuses. Aujourd'hui, la cocaïne est toujours approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) américaine en tant que solution nasale, et est indiquée pour l'induction d'une anesthésie locale des muqueuses lors de procédures de diagnostic et de chirurgies sur ou à travers les cavités nasales chez les adultes.(27)

Cependant, la cocaïne a une face plus sombre. Bien qu'elle soit considérée comme une drogue du plaisir, c'est une drogue extrêmement addictive. Ceci s'explique par sa capacité à bloquer l'absorption de neurotransmetteurs tels que la dopamine et la norépinéphrine. Malgré les premières preuves de ses propriétés addictives, renifler de la cocaïne à des fins récréatives est devenu populaire au début du 20^e siècle.(27) Selon l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (2) il y avait en 2017, parmi les français de 11 à 75 ans, 2,1 millions d'expérimentateurs dont 600 000 usagers dans l'année.

4.1 Les effets de la cocaïne (28)

La cocaïne agit différemment selon la personne qui la consomme, le contexte, la quantité et la qualité de la drogue, le mode de consommation est aussi un facteur modifiant les effets. La cocaïne est une drogue stimulante, elle produit un effet énergisant et diminue les sensations de fatigue.

Les effets recherchés par les consommateurs sont donc une exaltation de l'humeur, un sentiment de toute puissance intellectuelle, avec une confiance en soi et une impression de lucidité accrue, et physique. Les sujets recherchent aussi une indifférence à la fatigue et la douleur, une aisance pour communiquer avec les autres ou encore la stimulation du désir sexuel.

La durée des effets dépend donc du mode de consommation. Lorsqu'elle est sniffée, la cocaïne passe dans le sang en 2 à 3 minutes, et ses effets durent entre 30 et 60 minutes. Injectée,

le passage dans le sang est immédiat, son effet maximal est atteint en environ 10 minutes et dure 30 minutes. La cocaïne peut aussi être ingérée, il faut 30 minutes pour que la substance passe dans le sang, et 50 à 90 minutes pour que l'utilisateur ressente les effets. Ils disparaissent après 1 à 2 heures.

Cependant, comme toute substance, la cocaïne peut entraîner des effets indésirables. Le site drogue infos service les sépare en 3 parties. Lors d'un usage occasionnel ou à faibles doses, les effets secondaires les plus fréquents sont : la diminution de l'appétit et de la soif, une sensation de fatigue, des insomnies, une augmentation de la température corporelle, une dilatation des pupilles, une sécheresse buccale, de l'agitation, un langage précipité, une mauvaise coordination des mouvements, une hyper activité, des sautes d'humeur, de l'anxiété, une irritabilité, des douleurs thoraciques, une accélération du rythme cardiaque. Lors d'un usage répété ou à forte dose, le plus souvent il existe, en plus des effets secondaires précédents, des tremblements, de la fièvre, une confusion mentale, des délires, des crises d'angoisse intense, des idées paranoïaques, des illusions sensorielles, voire des hallucinations olfactives et tactiles. Enfin, une fois la disparition des effets recherchés, une phase de descente est observée. Elle se traduit par une sensation de fatigue, d'abattement, et une inversion de l'humeur. Cet état peut durer 1 à 2 jours, lors d'un usage occasionnel ou à faible dose alors que pour un usage répété ou à forte dose, ceci peut durer de 1 à 5 jours.

Comme nous venons de le voir, la cocaïne possède des effets recherchés mais aussi secondaires. Il est remarqué notamment des symptômes psychotiques, comme des délires, des hallucinations ou encore des crises de paranoïa.

4.2 La cocaïne et les troubles psychotiques

La cocaïne est reconnue comme étant capable de déclencher des troubles psychotiques chez les utilisateurs. (27) Les troubles psychotiques principaux observés chez les cocaïnomanes sont la paranoïa, les délires de persécution et de grandeur, mais aussi les hallucinations. (29) Certaines études ont montrées que 50 à 75 % des consommateurs de cocaïne ont déjà expérimenté des épisodes de troubles psychotiques transitoires. (30) De la même manière que pour le cannabis, il existe dans la littérature la notion de troubles psychotiques induits par la cocaïne (CoIPD), mais aussi le terme de symptômes psychotiques induits par la cocaïne (CoIPS). Il existe aussi, comme on peut le lire dans l'étude de Van Heugten- Van Der Kloet *et al.* (23) des phénomènes de troubles dissociatifs.

Tang *et al.* (30) se sont intéressés au CoIPD. Ce dernier, est un trouble psychose induit par une substance, de ce fait il est soumis aux mêmes critères diagnostic que le CaIPD. Selon les auteurs, les symptômes psychotiques retrouvés dans les cas de CoIPD incluent des hallucinations auditives et visuelles, mais aussi de la paranoïa. Il y a aussi des symptômes comportementaux, en effet, les sujets souffrant de CoIPD ont montré des épisodes de violence et d'agressivité, mais aussi des comportements, simple ou complexe, répétitifs ou stéréotypés, ou encore des comportements sexuels altérés. Le diagnostic du CoIPD se différencie des troubles psychotiques primaires via plusieurs facteurs. Tang *et al.* ont listé les différences entre

ces deux syndromes, répertoriées dans le tableau II. Ils se sont aussi intéressés aux facteurs de risques du CoIPD, bien qu'ayant peu de données, le profil le plus à risque qu'ils en tirent est : un homme, avec une consommation importante depuis une longue durée, avec un IMC faible. Les études ont aussi montré que la consommation de cocaïne par voie intraveineuse, ou par inhalation augmente le risque de développer un CoIPD, d'autant que ceci augmente la consommation. De plus, la consommation précoce est associée avec l'apparition de CoIPD. Tang *et al.* ont aussi découvert qu'un diagnostic précédent d'hyper-activité avec déficit de l'attention était associé à un risque majoré de CoIPD, souvent plus sévère que la moyenne. Ils se sont aussi penchés sur le mécanisme des troubles psychotiques induits par la cocaïne, et bien que le mécanisme exact soit encore inconnu, ils avancent que les propriétés pharmacologiques, la théorie de la sensibilisation mais aussi une composante génétique, joueraient un rôle dans la compréhension de ce mécanisme. La cocaïne, comme nous l'avons vu précédemment entraîne une augmentation des taux de dopamine. Or la dopamine est mise en cause dans l'apparition de divers troubles psychotiques et notamment les hallucinations. Quant à la théorie de la sensibilisation, elle est résumable comme suit : après une première exposition, un individu réagit plus fortement à une exposition ultérieure. Les auteurs considèrent donc qu'il est possible qu'un phénomène de sensibilisation à la cocaïne soit à l'origine d'un CoIPD.

Tableau II : Comparaison des troubles psychotiques induits par la cocaïne et les troubles psychotiques primaires. (30)

| | Troubles psychotiques induits par la cocaïne | Troubles psychotiques primaires |
|---|---|--|
| Antécédents familiaux | Utilisation fréquente de drogues, spécialement chez les parents. | Antécédents fréquents de troubles psychotiques. |
| Début des symptômes | Apparition dans le mois suivant la consommation de cocaïne ou le sevrage. | Apparition à n'importe quel moment. |
| Consommation de cocaïne avant l'apparition | Nécessaire pour le diagnostic. | Peuvent co-exister mais non essentiel au diagnostic. |
| Hallucinations | Les hallucinations visuelles sont plus fréquentes. | Les hallucinations auditives sont plus fréquentes. |
| Délires | Le délire de persécution est le plus fréquent. | Les délires d'identité, de possession sont les plus fréquents. |
| Symptômes négatifs | Moins fréquents. | Plus fréquents. |
| Modification des symptômes psychotiques durant la sobriété | S'atténue ou s'améliore généralement sans antipsychotiques. | Peuvent s'améliorer mais nécessitent le plus souvent des antipsychotiques. |
| Antécédents de traumatismes et de problèmes judiciaires | Plus fréquents. | Moins fréquents. |
| Troubles de la personnalité antisociale | Plus fréquents. | Moins fréquents. |
| Perception | Souvent intacte. | Souvent altérée. |

Sabe *et al.* (31) ont réalisé une revue et une méta-analyse afin d'étudier la prévalence des troubles psychotiques induits par la cocaïne. Tout d'abord, ils font une distinction entre les

troubles psychotiques transitoire, les symptômes psychotiques induits par la cocaïne (CoIPS) ; et les troubles psychotiques persistant, le CoIPD ; réunis sous le terme de psychoses induites par la cocaïne (CoIP). Leur méta-analyse a permis de mettre en évidence que la prévalence de CoIP est élevée tant chez les consommateurs actuels, que chez les anciens consommateurs soit respectivement de 50,2% et 55,6%. L'analyse de ces valeurs entre CoIPS et CoIPD, montre que le taux de prévalence de CoIPS est plus élevé, que le taux de CoIPD. Soit, chez les consommateurs actuels 55,7% contre 40,0%, et chez les anciens consommateurs 68,4% contre 15,9%. Cependant, dans les études utilisées dans cette méta-analyse, la consommation de cocaïne était associée à la consommation d'autres drogues, il est donc impossible d'être certain que les syndromes psychotiques soient totalement imputables à la consommation de cocaïne. Les auteurs ont aussi trouvé des études montrant que l'initiation de la consommation de cannabis à l'adolescence est un facteur de risque pour la survenue de CoIP chez les individus cocaïnomanes. Cependant comme, nous l'avons vu dans la partie précédente, concernant le cannabis ; le cannabis, et notamment initié à un jeune âge, peut être à l'origine de troubles psychotiques. De ce fait, ces données, bien que devant être prise en compte, ne peuvent être considéré comme des preuves fiables d'un lien entre consommation de cannabis à l'adolescence des CoIP plus tard. En effet, les troubles psychotiques peuvent être le seul résultat de la consommation de cannabis, ou résulter d'une synergie entre consommation de cannabis et de cocaïne. Cependant, selon Sabe et ses collègues, du fait qu'il existe des différences phénoménologiques entre les psychoses induites par la cocaïne et celles induites par le cannabis, en admettant certains chevauchements ; dans l'ensemble, ces études suggèrent qu'il pourrait y avoir une interaction entre la cocaïne et la consommation actuelle ou antérieure de cannabis, mais il est peu probable, que les résultats observés reflètent une psychose induite par le cannabis.

Vorspan *et al.* (32) ont mené une étude concernant les troubles psychotiques induit par la cocaïne chez les cocaïnomanes français. Pour mener cette étude, ils ont soumis 105 individus, accros à la cocaïne et/ou au crack, à une traduction française du questionnaire : Scale for Assessment of Positive Symptoms – Cocaïne Induced Psychosis (SAPS-CIP). La prévalence des troubles psychotique dans cette population s'est révélée être de 86,5%. Ces troubles étant principalement des hallucinations, des délires, ou encore de la paranoïa. Les individus ont aussi déclaré avoir déjà expérimenté des troubles du comportement que ce soit social ou sexuel. Ils ont aussi remarqué un effet dose-réponse, à savoir que plus la dose de cocaïne utilisée est importante plus les symptômes sont sévères. De plus, comme dans les autres études, la voie de consommation joue un rôle de médiateur concernant la sévérité des troubles psychotiques. En effets, les scores des individus s'injectant la cocaïne étaient plus élevés que les scores des individus fumants ou sniffants la drogue.

Karsinti *et al.* (33) ont effectué une analyse de réseau des manifestations psychotiques chez les consommateurs de cocaïne. Ils ont pour ce faire, analysé 180 patients venant de Paris et sa banlieue. Cette étude, contrairement à la plupart des autres, a choisi de ne pas exclure les individus présentant des troubles psychotiques préexistants. Leurs résultats ne peuvent donc être considérés comme sûrs à 100%. L'équipe au terme de ses analyses a trouvé que le taux de troubles psychotiques transitoires dus à la cocaïne était très élevé (91%). Cependant, ils n'ont

pas réussi à démontrer un lien de causalité entre la consommation régulière de cocaïne et la schizophrénie. De plus, contrairement à ce qu'il se retrouve dans les articles précédent, Karsinti et ses collègues n'ont pas mis en lumière une variabilité des troubles psychotiques selon la voie d'administration de la substance.

Une étude de Libuy *et al.* (22) concernant la prévalence de la schizophrénie ou des psychoses relatives chez les consommateurs de cannabis et/ ou de cocaïne n'a pas montré une prévalence supérieure de schizophrénie chez les consommateurs de cocaïne vis-à-vis de la population générale. En effet, la prévalence de schizophrénie ou de psychoses relatives est de 1,1% chez les consommateurs de cocaïne. Ceci est en adéquation avec les résultats publié par Karsinti *et al.*(33)

Il semblerait donc au vus des études, et revues disponibles que la cocaïne joue un rôle dans l'apparition de troubles psychotiques. Comme nous l'avons vu, les troubles psychotiques transitoires sont une réalité chez les consommateurs de cocaïne au cours de l'intoxication. Cependant il n'a pas été démontré à ce jour, que la consommation de cocaïne puisse entraîner des troubles psychotiques à long court, voir permanent, notamment la schizophrénie. Les données concernant les troubles psychotiques et la consommation de cocaïne sont peu nombreuses, cependant l'augmentation de la consommation de la cocaïne depuis quelques années, et ce dans tous les milieux, devrait entrainer un regain d'attention de la communauté scientifique concernant cette drogue et ses conséquences, notamment sur la santé mentale des consommateurs.

Différents articles des s'interrogent sur lien entre la consommation de cannabis et les CoIP. (31,33) La consommation de cannabis, pourrait jouer un rôle de sensibilisateurs aux CoIP. Le cannabis étant la drogue la plus consommé et dans certains cas un tremplin vers d'autres substances. Il pourrait de ce fait être intéressant de se pencher sur cette relation.

Trape *et al.* (29) ont mené une étude afin de définir les facteurs de risques prédictifs de CoIP, mais aussi prédisant la sévérité de ces troubles. Ils ont donc étudié 53 sujets vivant en Martinique et étant principalement fumeurs de crack, le crack étant une forme de cocaïne pure, il est difficile de pouvoir faire un parallèle entre les résultats obtenus ici et les résultats attendus chez les consommateurs de chlorhydrate de cocaïne. Cependant, dans leur étude, 66% des sujets ont déclaré des CoIP, ce qui est cohérent avec les autres travaux existants sur la cocaïne. L'autre résultat intéressant de cette étude concerne l'âge de première consommation de cannabis et l'apparition de CoIP. L'étude a révélé que plus la première consommation de cannabis a été faite jeune, plus le risque de CoIP était élevé. Il a notamment été démontré que la consommation de cannabis à l'adolescence était associée à des hallucinations plus sévères durant l'intoxication au cannabis. Cette étude, renforce le fait que la consommation de cannabis à un jeune âge est responsable d'une vulnérabilité plus importante aux troubles psychotiques. Les auteurs interpellent aussi sur le lien entre la fréquence de consommation et l'apparition de CoIP, il semblerait que plus la cocaïne est consommée fréquemment plus les troubles psychotiques sont susceptibles d'apparaître. Ceci conforte la théorie de la sensibilisation à la cocaïne. De plus, d'après Trape *et al.* la quantité semble jouer aussi un rôle. En effet, de plus grandes quantités

seraient associées avec des troubles psychotiques, et notamment des paranoïas, plus sévères. Cette relation entre la consommation de cannabis à l'adolescence et la paranoïa induite par la cocaïne a aussi été mise en lumière par Kalayasiri *et al.* (34). En effet, au cours de leur étude menée sur 1140 individus dépendant à la cocaïne, ils ont trouvé que 62,2% des cocaïnomanes ayant consommé du cannabis durant l'adolescence présentaient des épisodes de paranoïa dus à la cocaïne. Ce chiffre, chez les cocaïnomanes n'ayant pas consommé de cannabis durant leur adolescence est de 50,2%. Bien que la différence entre les deux populations ne soit pas très prononcée, elle est suffisante pour appuyer la théorie selon laquelle, la consommation de cannabis à l'adolescence augmente le risque de paranoïa induite par la cocaïne.

En conclusion, à l'aide de la littérature disponible, il est possible de dire que la cocaïne est responsable de troubles psychotiques. En effet, il a été démontré que la consommation de cette substance est responsable de délires, d'hallucinations, de troubles dissociatifs, ou encore d'épisode de paranoïa. La sévérité de ces troubles est médiée par une relation dose-réponse mais sont aussi fonction de la voie d'usage. Ces troubles semblent se contenter d'être transitoire, aucune publication ne fait état de troubles psychotiques chroniques induits par la consommation de cocaïne.

5 Les amphétamines

La famille des amphétamines contient un grand nombre de molécules différentes. La thèse ne traitera que deux d'entre-elles ; la méthamphétamine (figure 6), et la 3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine, plus connu sous l'acronyme MDMA.

5.1 La méthamphétamine

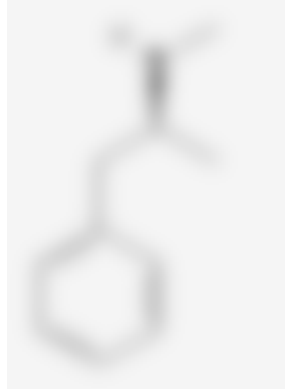


Figure 6 : La méthamphétamine (35)

La méthamphétamine est la deuxième drogue illicite utilisée dans le monde après le cannabis. L'Organisation Mondiale de la Santé, estime qu'il y a dans le monde environ 35 millions de consommateurs réguliers. (36)

Il s'agit d'une drogue de synthèse, synthétisée pour la première fois par un scientifique japonais en 1893. En 1919, Akira OGATA a synthétisé la forme cristallisée de la méthamphétamine. Dans la rue, la méthamphétamine est vendue sous différentes formes, et sous différents noms comme la « crystal-meth ». Le plus souvent, elle sera fumée, injectée, ingérée, ou encore sniffée. Mais il est aussi possible de la consommer en sublingual, rectal ou d'en boire en solution. (36, 37)

Le mécanisme d'action de la méthamphétamine est complexe. En effet, elle va agir sur l'ensemble des systèmes dopaminergiques, noradrénergiques, sérotoninergiques et au niveau des transporteurs de monoamines vésiculaire-2 (VMAT-2).

La méthamphétamine se substitue aux transporteurs de dopamine (DAT), les transporteurs de noradrénaline (NET), les transporteurs de sérotonine (SERT) et les transporteurs de monoamines vésiculaires-2 ; et inverse leur fonction endogène, redistribuant ainsi les monoamines des vésicules de stockages vers le cytosol. Ce processus entraîne la libération de dopamine, de noradrénaline et de sérotonine dans la synapse, qui stimule ensuite les récepteurs de monoamines post-synaptiques. La méthamphétamine atténue également le métabolisme des monoamines en inhibant la monoamine oxydase (MOA), ce qui favorise l'accumulation d'un excès de monoamines dans la synapse. Les monoamines libérées par la présence de méthamphétamine agissent sur les principales voies dopaminergiques, noradrénergiques et sérotoninergiques du cerveau. Dans le cas de la dopamine, la méthamphétamine active le circuit mésolimbique, mésocortical et les voies nigrostriatales, qui sont liées aux effets euphoriques observés immédiatement après l'ingestion de la drogue. Le cerveau antérieur basal médian, l'hippocampe et le cortex préfrontal représentent des régions

noradrénergiques d'intérêt, avec diverses fonctions liées à l'éveil, à la consolidation de la mémoire et au traitement cognitif. Les neurones sérotoninergiques affectés sont dispersés dans tout le cerveau, régulant diverses fonctions telles que la respiration, la perception de la douleur, la pulsion sexuelle, la récompense et le traitement cognitif d'ordre supérieur. Toutefois, la vaste répartition des monoamines dans le SNC, les interactions entre les voies des monoamines, le fonctionnement de base de la dopamine et les effets à médiation périphérique de la méthamphétamine ajoutent à la complexité de l'effet de la méthamphétamine sur les systèmes monoaminergiques.

Il a aussi été mis en évidence, que la méthamphétamine jouait un rôle sur le système opioïdérique dans le cerveau. Ce système d'opioïde endogène joue un rôle de médiateur important dans les propriétés gratifiantes des drogues. Des données précliniques suggèrent que le système opioïde endogène participe à l'induction et à l'expression de la sensibilisation comportementale induite par la méthamphétamine, analogue au comportement compulsif de recherche de drogue chez l'Homme, par ses actions modulatrices du système dopaminergique mésolimbique.(37)

En résumé, la méthamphétamine a des effets non seulement sur le système dopaminergique, mais aussi sur les systèmes de neurotransmetteurs noradrénergiques, sérotoninergiques et opioïdériques dans tout le cerveau. C'est l'aboutissement de ces modulations neurochimiques complexes qui entraîne des changements comportementaux et cognitifs importants chez ses usagers.

5.1.1 Les effets de la méthamphétamine

La méthamphétamine est un stimulant du système nerveux central puissant. Les effets sont immédiats après la consommation en cas d'injection, ou si elle est fumée. Si elle est sniffée ou ingérée, les effets apparaissent plus tardivement, c'est-à-dire 5 à 20 minutes après. Les effets peuvent durer de 8 à 12 heures (37). Les consommateurs, auront le sentiment d'être plus vigilant. Il y aura aussi une impression d'avoir plus d'énergie et un sentiment de bien-être. Enfin, le consommateur sera euphorique. Cependant, les effets de la méthamphétamine ne se résument pas à ces effets « positifs ». En effet, la consommation de méthamphétamine peut entraîner, des tachycardies, de l'hypertension, des mydriases, des hyperthermies, ou encore une diminution de l'appétit. (36, 37) Il a aussi été rapporté que la consommation chronique de cette drogue pourrait être à l'origine d'infarctus du myocarde, d'accidents vasculaires cérébraux, et d'anévrismes. Il a aussi été observé des hypertensions pulmonaires. (36) La méthamphétamine est aussi associée aux troubles psychotiques, l'objectif de la thèse sera s'intéresser au lien qu'il existe entre la consommation de méthamphétamine et les troubles psychotiques.

5.1.2 La méthamphétamine et les troubles psychotiques

Abbruscato et Trippier (36), admettent que la consommation de méthamphétamine peut être à l'origine de troubles psychotiques comme l'anxiété, la paranoïa, des hallucinations, et des délires. Cependant, ils n'avancent qu'une seule source.

En 2018, Lecomte *et al.* (38) ont publié une méta-analyse sur la prévalence des troubles psychotiques induits par une substance chez les consommateurs de méthamphétamine. Ils ont étudié 17 études soit un total de 4 095 individus. Ils ont ressorti de leurs travaux qu'en moyenne 36,5% des consommateurs de méthamphétamine ont des antécédents de troubles psychotiques induits par la méthamphétamine (MIPD). Parmi la population totale, il existe deux catégories, ceux ayant reçu un diagnostic de troubles de l'usage de la méthamphétamine (MUD) et les simples consommateurs. Parmi la première catégorie, le taux de MIPD est de 43,3%, alors que pour une population mixte des deux catégories, le taux de prévalence n'est que de 23,2%. De plus, lorsqu'on évalue le taux de MIPD aux cours de la vie, par rapport au taux de MIPD actuels chez les consommateurs, le taux au cours de la vie est plus élevé, 42,7 contre 22,1%. Cette méta-analyse montre de ce fait que la métamphétamine exerce une réelle influence sur la santé mentale des consommateurs et est à l'origine de troubles psychotiques. Cependant, cette méta-analyse a ses limites. En effet, les études utilisées ont des résultats très hétérogènes. Cette hétérogénéité peut être due d'une part à une différence de critères parmi les études, et d'autre part à la difficulté de différencier les MIPD des troubles psychotiques primaires.

Les auteurs mettent aussi en avant le fait qu'un MIPD pourrait accroître la vulnérabilité d'une personne à l'apparition de futurs symptômes psychotiques. Se pose aussi la question des troubles psychotiques persistant. Certaines études, examinées dans cette méta-analyse, suggèrent que l'abus de méthamphétamine plus jeune ou de façon plus prolongée, prédit des symptômes psychotiques plus graves et persistants. Certains avancent même que la consommation de méthamphétamine devrait être considérée comme un facteur de risque de la schizophrénie, ceci sera abordé plus tard.

Lecomte *et al.* (39) avaient publié en 2013 un article concernant les facteurs prédictifs de la persistance des symptômes psychotiques chez les personnes souffrant d'abus de méthamphétamine et recevant un traitement psychiatrique. Cette étude portait sur 295 participants, de 18 ans ou plus, souffrant de trouble de l'usage de la méthamphétamine, présentant des troubles psychotiques dus à la méthamphétamine dans les 2 semaines suivant la consommation et moins de 2 ans après le diagnostic initial de MIPD. Ils ont trouvé une proportion d'utilisateurs dont les symptômes psychotiques ont persisté dans le temps de 30%. Yui *et al.* (40) avait trouvé une proportion de 21% parmi leur échantillon. Lecomte et ses collègues avancent deux facteurs pouvant expliquer cette différence. Dans leur étude, l'ensemble des sujets vivaient dans la communauté et n'étaient pas abstinent ou incarcérés, contrairement à l'étude de Yui *et al.*, de plus ils étaient exposés à la méthamphétamine depuis plus longtemps, respectivement 6 ans contre 8 mois en moyenne. Ces données suggèrent qu'une utilisation plus longue, plus qu'une consommation importante augmente le risque de persistance des symptômes psychotiques. Les personnes ayant souffert d'une psychose persistante étaient globalement plus âgées et consommaient de la méthamphétamine depuis plus longtemps, de plus, elles présentaient des symptômes psychotiques initiaux et une dépression plus grave que les personnes souffrant d'une psychose passagère. Les auteurs affirment que les antécédents familiaux de psychose ne sont pas prédictifs d'une psychose persistante après la consommation de méthamphétamine. Cependant, des entrevues directes avec les familles n'ont pas été menées, de ce fait, leurs résultats n'excluent pas une vulnérabilité accrue à la schizophrénie comme facteur contributif, comme l'on suggéré Mikami *et al.* (41). Lecomte *et*

al. s'appuyant sur le fait qu'un plus grand nombre d'années de consommation était lié à une probabilité plus élevée de présenter des symptômes psychotiques durables, contribuent à renforcer le modèle de neurotoxicité selon lequel l'abus de méthamphétamine à long terme peut altérer le système dopaminergique, ce qui entraîne des symptômes psychotiques plus graves et plus persistants semblables à ceux que l'on retrouve dans la schizophrénie non traitée.

Finalement, cette étude a révélé que parmi cette population, la persistance de la psychose était associée à un âge plus avancé, à un plus grand nombre d'années d'abus, et à la présentation de symptômes psychotiques initiaux et dépressifs plus graves.

Lamyai *et al.* (42) ont mené une étude concernant les facteurs de risque de psychose chez les utilisateurs de méthamphétamine en Thaïlande. Ce qui la différencie de la plupart des autres études, c'est le moyen de sélection des sujets. Ils ont procédé à une analyse capillaire des volontaires afin de connaître leur consommation de méthamphétamine, alors que la majorité des études se contente d'une auto déclaration des volontaires. Ils ont donc analysé les données de 240 individus, 120 consommateurs de méthamphétamine ayant souffert de psychoses induites par la méthamphétamine (MAP), et 120 consommateurs de méthamphétamine n'ayant pas souffert de MAP. Tout d'abord, la quantité de méthamphétamine consommée, mesurée par l'analyse des cheveux, n'était pas liée à l'expérience de MAP. Ceci suppose donc qu'il n'y aurait pas de relation dose-réponse entre la méthamphétamine et les MAP. Cependant, ils ont trouvé, une corrélation entre la fréquence d'utilisation récente et le développement de MAP. De ce fait, les auteurs estiment que la fréquence d'utilisation est un plus grand facteur de risques que la quantité en ce qui concerne les psychoses dues à la méthamphétamine. De plus, leurs études ont démontré que les consommateurs dépendants à la méthamphétamine présentent un risque plus élevé de MAP qu'un consommateur non dépendant. Ce résultat avait déjà été démontré dans des études précédentes.

Sanchez-Ramos (43) dans un article publié en 2015, admet par ses lectures que l'usage chronique de méthamphétamine conduit entre autre à des psychoses, mais aussi des déficits cognitifs. Il avance qu'approximativement, 40% des consommateurs réguliers de méthamphétamine présenteraient des troubles cognitifs, documenté par des tests neuropsychiatriques. Selon lui, les psychoses seraient principalement des hallucinations visuelles, auditives mais aussi occasionnellement des hallucinations tactiles. Il a aussi relevé l'apparition de symptômes négatifs, comme la pauvreté du discours, ou un retard psychomoteur, lors des psychoses induites par la méthamphétamine. De plus, il avance qu'une personne schizophrène aurait besoin d'une faible dose de méthamphétamine afin d'exacerber ses symptômes psychotiques.

Gan *et al.* (44) ont mené une étude analysant 1 430 consommateurs de méthamphétamine. Parmi cette population, 530 ont reçu un diagnostic de psychoses induites par la méthamphétamine, soit 37,1%. Au sein de ce groupe, 83,4% ont souffert d'hallucinations, dont 79% ont vécu des hallucinations auditives, 40% des hallucinations visuelles, 33,6% des hallucinations tactiles. Les délires sont aussi expérimentés par une majorité des sujets. En effets 92,8% ont souffert de délires, dont 48,3% de délires de références, 40,6% de délires de persécution, 23,4% de délires de grandeurs, 39,5% de délires de jalousie, et 36,2% de délire de

contrôle. En plus de ces deux grandes familles de symptômes positifs, Gan et ses collègues ont noté un certain nombre de symptômes négatifs. Ils ont donc relevé que 51,1% des sujets ont souffert d'hypobulie, c'est-à-dire d'une diminution de l'activité volontaire ; 48,5% de pauvreté du discours ; 42,5% de désorganisation du discours et 40,9% d'apathie. Au-delà des différents types de symptômes développés par les consommateurs de méthamphétamine, les auteurs se sont aussi intéressés à la durée de ces symptômes. Ils ont noté que 420 patients, soit 81,2%, ont souffert de symptômes transitoires, c'est-à-dire ayant durés moins d'un mois ; tandis que 97 patients, soit 18,8% ont souffert de symptômes persistants, c'est-à-dire ayant durés un mois ou plus. Enfin, ils ont étudié les dossiers de patients afin d'en ressortir un certain nombre de facteurs de risques. Ils concluent donc que plus la première consommation est faite jeune, plus le risque de souffrir de psychoses induites par la méthamphétamine est important. De plus, selon eux, plus la quantité de méthamphétamine consommée est importante, plus le risque est important. En plus de la quantité, une dépendance moyenne, ou sévères est aussi un facteur de risque, ceci peut s'expliquer par le fait que plus la dépendance est sévère, plus cela induit une consommation importante. Arunogiri *et al.* (45), partagent les mêmes conclusions concernant le fait que la quantité et la dépendance sont des facteurs de risques de psychose induites par la méthamphétamine. Cependant, ils ajoutent comme facteurs de risque une fréquence de consommation importante.

Harro (46), s'est lui aussi intéressé aux effets neuropsychiatriques de la méthamphétamine. Il admet que la consommation de méthamphétamine est à l'origine de psychoses, notamment, des hallucinations auditives, des délires paranoïaques et de persécutions ; cependant il apporte des éléments nouveaux. Certains patients ont pu souffrir d'épisodes paranoïaques conduisant à des hospitalisations de plusieurs mois, et même en étant abstinents et recevant des traitements antipsychotiques, leur délire paranoïaque a eu tendance à persister. L'auteur aborde aussi la problématique des comportements agressifs induits par la consommation de méthamphétamine. Selon ses recherches, les comportements hostiles pourraient coïncider avec les épisodes psychotiques et notamment les épisodes durables et sévères. Pour Harro, les symptômes psychotiques induits par la méthamphétamine seraient transitoires lorsqu'ils apparaîtraient durant l'intoxication ou le sevrage. Cependant l'usage chronique de méthamphétamine conduirait à des symptômes psychotiques persistant. Harro, aborde aussi le terme de « type prolongé de psychose induite par la méthamphétamine », pour désigner les psychoses durant plusieurs semaines ou mois. Enfin, il aborde la relation entre la consommation de méthamphétamine et la schizophrénie. Il avance le fait qu'au Japon, la psychose liée à la méthamphétamine ne reflète pas une précipitation de la psychose chez les individus présentant un trait schizoïde préexistant, mais plutôt une véritable psychose de type schizophrénique. En d'autres termes, la communauté scientifique japonaise, considère que la consommation de méthamphétamine ne révèle pas une psychose sous-jacente, mais provoque une psychose schizotypique propre. Une étude Thaïlandaise, citée dans son article, suivant des patients souffrant de psychoses induites par la méthamphétamine, a révélé qu'un quart des patients ont reçu un diagnostic de schizophrénie dans les 5 ans suivant leur hospitalisation. De plus, l'auteur aborde une étude ayant suivie 15 consommateurs de méthamphétamine ainsi qu'un membre de leur fratrie ne consommant pas et ayant un historique familial de schizophrénie depuis au moins 5 ans. Les résultats de cette étude montrent qu'un seul sujet, non

consommateur, a développé une schizophrénie, tandis que 7 sujets consommateurs, ont développé une schizophrénie. Ceci tend à prouver que la consommation de méthamphétamine pourrait être un facteur de risque de développer une schizophrénie, au moins chez les sujets ayant des antécédents familiaux de schizophrénie. Enfin, Harro, précise que l'apparition des troubles psychotiques s'est faite en moyenne dans les 5 ans suivant la consommation de méthamphétamine. De plus, une fois la psychose développée, plus de la moitié des personnes ayant pu être suivi, environ 6 ans après le premier épisode avaient connu une rechute de la psychose.

Ceci montre que la consommation de méthamphétamine est à l'origine de troubles psychotiques. Il semblerait que la durée de consommation, mais aussi la dépendance soit les deux facteurs de risques majeurs d'apparition des troubles psychotiques. Certains scientifiques considèrent que les troubles psychotiques induits par la méthamphétamine peuvent être à l'origine de troubles psychotiques plus tard au cours de la vie. Il existe aussi dans la littérature des cas de rechute psychotique chez les abstinents. La suite de cette partie va se concentrer sur les effets à long terme de la consommation de méthamphétamine concernant l'état mental et psychique des individus.

Sato *et al.* (47) ont publié un article concernant les rechutes de l'état paranoïaque psychotique dans le cadre de la consommation de méthamphétamine. Selon eux, les études suggèrent la possibilité d'une prolongation de l'état psychotique paranoïde induit par la méthamphétamine, après l'arrêt de la consommation. De plus, une récurrence de l'état psychotique, identique à l'épisode psychotique initiale, est fréquente après la réutilisation de méthamphétamine ou lors d'un stress psychologique. Ceci suggère l'apparition d'une vulnérabilité durable à la psychose paranoïaque au cours de l'abus de méthamphétamine. Les études animales montrent une modification durable du système dopaminergique cérébral et une augmentation de la capacité de libération de la dopamine. Cette libération accrue de dopamine pourrait être liée à l'apparition d'un état psychotique paranoïde ou à une rechute dans cet état.

Yui *et al.* [32] (40) ont eux aussi mené des travaux sur la récurrence des symptômes psychotiques dus à la méthamphétamine. Les sujets étudiés ayant présentés des épisodes de flashbacks avaient vécu des expériences stressantes au cours de leur utilisation antérieure de méthamphétamine. Des facteurs de stress psychosociaux ont ensuite déclenché des flashbacks. Ceci appuie les conclusions de Sato *et al.* (47) concernant le fait que le stress pourrait déclencher des flashbacks chez les sujets ayant présenté des troubles psychotiques induits par la méthamphétamine.

Glasner-Edwards *et al.* (49), ont publié un article concernant les troubles psychotiques induits par la méthamphétamine. Ils rappellent que dans la plupart des cas, ces troubles disparaissent en une semaine. Cependant, ils précisent que chez un sous-ensemble assez important d'individus, la psychose induite par la méthamphétamine, se transforme en un trouble psychotique primaire, avec des symptômes présents sur des périodes de 6 mois ou plus, même en l'absence de consommation de méthamphétamine. Une étude portant sur plus de 1 000 consommateurs en Thaïlande, rapporte un taux de 40% de diagnostic de schizophrénie dû à des

psychoses persistantes. Deux autres études rapportent des taux de 16 et 17% de consommateurs présentant des troubles psychotiques après 1 à 3 mois d'abstinence. Il existe des arguments expliquant ces chiffres. Premièrement, les individus auraient pu souffrir d'une schizophrénie latente qui aurait été révélée ou exacerbée par la consommation de méthamphétamine. Deuxièmement, la psychose induite par la méthamphétamine pourrait suivre le même schéma clinique que la schizophrénie, on ne saurait donc pas distinguer l'une de l'autre.

5.2 La 3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine (MDMA)

La MDMA est elle aussi une drogue de synthèse (figure 7). Elle est classée dans la catégorie des amphétamines, mais elle aussi apparentée aux psychédéliques. La première synthèse de MDMA a été réalisée par le chimiste allemand Anton KOLLISCH en 1912.(51)

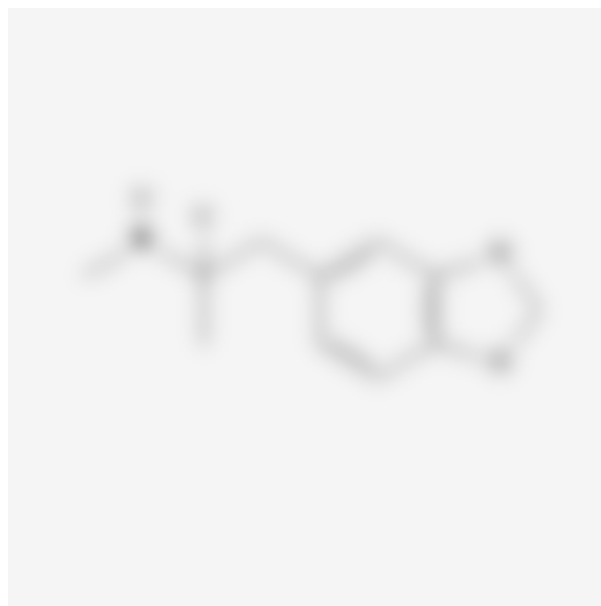


Figure 7: La 3,4-Methylenedioxy-méthamphétamine (MDMA)(50)

La MDMA est plus connue sous le nom d'Ecstasy, cependant les ecstasys ne sont pas forcément de la MDMA. En effet, dans un grand nombre de cas, les analyses des pilules d'ecstasy n'ont démontré aucune présence de MDMA, mais la présence d'autres amphétamines, mais aussi des nouvelles drogues de synthèse, notamment des cathinones. Le plus souvent, la MDMA se rencontre soit dans des pilules, les ecstasys, ou sous forme de cristaux purs. (51, 52)

L'effet le mieux caractérisé de la MDMA est sa capacité à augmenter les taux cérébraux de sérotonine, de dopamine et de norépinéphrine. Tout d'abord, la MDMA se lie au SERT, au DAT et au NET et les inhibe, empêchant ainsi la recapture de ces monoamines et entraînant une augmentation de leurs niveaux extracellulaire. Des expériences électrophysiologiques suggèrent que cette inhibition résulte du fait que la MDMA sert de substrat, plutôt que de bloqueur, de ces transporteurs. La MDMA, est un inhibiteur plus puissant du SERT que du DAT ou du NET. En plus d'inhiber le captage des monoamines extracellulaires, la MDMA empêche également le transport des monoamines dans les vésicules. Alors qu'il a été démontré

que la MDMA inhibe le captage de la sérotonine et de la dopamine dans les synaptosomes et les vésicules, elle n'affecte pas le captage cellulaire et/ou le conditionnement vésiculaire de l'acide γ -aminobutyrique (GABA) ou du glutamate.

En plus d'être un inhibiteur du captage des monoamines, la MDMA est un puissant libérateur de ces substances neurochimiques, et là encore, la MDMA y parvient par plusieurs mécanismes. Au niveau de la membrane cellulaire, la MDMA inverse le flux des monoamines à travers leurs transporteurs, expulsant la sérotonine, la dopamine, et la noradrénaline intracellulaires dans l'espace extracellulaire. Les inhibiteurs du SERT, du DAT, et du NET empêchent complètement l'efflux de monoamines induit par la MDMA dans des tranches de cerveau de rat, et dans les cellules HEK293 exprimant des transporteurs de monoamines et préchargées de monoamines radiomarquées. Cependant, pour que les monoamines atteignent des niveaux cytosoliques suffisamment élevés pour être transportées en sens inverse par les transporteurs membranaires, elles doivent d'abord être libérées des vésicules synaptiques dans l'espace intracellulaire. En se liant directement aux transporteurs de monoamines vésiculaires (VMAT), la MDMA inverse le transport de molécules comme la sérotonine. De plus en tant que base faible, la MDMA diffuse passivement à travers les membranes vésiculaires pour effondrer le gradient de pH établi par le VMAT, ce qui est nécessaire pour maintenir des concentrations élevées de monoamines dans les vésicules. Les monoamines libérées des vésicules pourraient être partiellement protégées de la dégradation en raison de la capacité de la MDMA à inhiber les deux isoformes de la monoamine oxydase. De plus, la MDMA peut provoquer l'internalisation des SERT, ce qui contribue vraisemblablement à augmenter les niveaux de sérotonine extracellulaire. Les effets libérateurs de MDMA sont plus importants pour la sérotonine et la norépinéphrine, et légèrement plus faibles pour la dopamine.

Alors que la plupart des travaux élucidant les propriétés libératrices de monoamines de la MDMA ont utilisé des modèles *in vitro* et *ex vivo*, récemment, les effets libérateurs de dopamine et de sérotonine de la MDMA ont été observés *in vivo* en utilisant la microdialyse dans le striatum et le cortex frontal du Rat. Il y a un consensus général sur le fait que la MDMA augmente la libération des monoamines, cependant, il existe au moins une étude utilisant la voltampérométrie cyclique à balayage rapide (FSCV) dans des tranches de cerveau qui suggère que les augmentations des concentrations de monoamines après un traitement à la MDMA pourraient être dues à l'inhibition du recaptage des monoamines et non à la libération en soi. (51)

En plus d'interagir directement avec les transporteurs de monoamines, il a été démontré que la MDMA se lie, avec des affinités modestes, à une variété de neurorécepteurs, y compris les récepteurs adrénergiques, sérotoninergiques, histaminergiques et muscariniques. Les faibles affinités micromolaires observées soutiennent l'idée que la MDMA induit la plupart de ses effets indirectement en modulant les niveaux de monoamine. Le récepteur 5-HT_{2B} est l'un des rares récepteurs auxquels la MDMA se lie avec une affinité submicromolaire, bien que le rôle de ce récepteur dans les effets de la MDMA ne soit pas clair. Par exemple, la MDMA n'a pas produit de réponse dans un test fonctionnel 5-HT_{2B} utilisant des cellules HEK293. Cependant, l'agonisme 5-HT_{2B} serait au moins partiellement responsable des effets de libération de sérotonine de la MDMA, car l'inhibition pharmacologique ou la délétion génétique des récepteurs 5-HT_{2B} bloque la libération de sérotonine induite par la MDMA. La liaison de la

MDMA aux récepteurs 5-HT_{2B} a été étudiée à l'aide d'un agoniste radiomarqué, alors que de nombreux autres essais de liaison aux récepteurs ont utilisé des antagonistes radiomarqués. Par conséquent, il est possible que l'affinité de liaison de la MDMA pour de nombreux récepteurs ait été sous-estimée. Par exemple, il est maintenant établi que la MDMA se lie directement aux récepteurs 5-HT_{2A}, bien qu'avec une affinité micromolaire, bien que les essais de liaison réalisés avec la 3H-cétansérine ne rendent pas compte de cette interaction. (51)

Le récepteur 1 associé aux amines trace (TAAR1) a également été suggéré comme une cible clé médiant les effets de la MDMA. Il a été démontré que la MDMA agit comme un agoniste des récepteurs TAAR1 du Rat pour augmenter la production d'AMPC dans une lignée cellulaire HEK293 exprimant TAAR1. Comme la MDMA, plusieurs autres hallucinogènes et psychostimulants se lient et activent TAAR1 dans une plus grande mesure que les neurotransmetteurs comme la sérotonine, la dopamine, ou la norépinéphrine. En raison de l'influence modulatrice connue de TAAR1 sur la fonction des transporteurs de monoamines, il est probable que l'activation de TAAR1 contribue aux effets de la MDMA sur les taux de monoamines extracellulaires. Il est intéressant de noter que la 4-hydroxyamphétamine s'est révélée être un agoniste particulièrement puissant du TAAR1. Étant donné que la MDMA est métabolisée en composés 4-hydroxy-substitués, il est tout à fait possible que les métabolites de la MDMA puissent activer puissamment TAAR1. Cependant, il semblerait, que cette hypothèse n'a pas été testée directement. Enfin, on ne sait pas si TAAR1 joue un rôle dans les effets de la MDMA chez les humains, car la MDMA n'active pas le TAAR1 humain dans les essais cellulaires comme elle le fait pour le TAAR1 de Souris et de Rat. (51) De plus, certaines études exposées par Dodd *et al.* (53) et Nair *et al.* (54), montre les TAAR sont une piste afin de trouver un traitement contre les troubles psychotiques grâce à des agonistes sélectifs des TAAR. Ces récepteurs sont encore très peu connus et décrits, cependant il semblerait qu'ils possèdent des effets paradoxaux sur les troubles psychotiques soit en les déclenchant soit en les diminuant. Il n'existe aujourd'hui aucune explication concernant ce phénomène, cependant, on peut imaginer que certaines molécules activent différentes voies une fois liées au TAAR. En fonction des voies activées, les effets sont ainsi différents.

Des études de liaison de radioligands ont montré que la MDMA se lie à la fois aux récepteurs sigma-1 et sigma-2 avec des valeurs de K_i comparables aux affinités de la MDMA pour les transporteurs de monoamines. De plus, le traitement avec BD1063, un antagoniste sélectif du sigma-1, a bloqué les effets de la MDMA sur la locomotion des rongeurs. Le récepteur sigma-1 a été proposé comme une nouvelle cible pour le traitement de la dépression et de l'anxiété, et il est raisonnable de supposer que ce récepteur joue un certain rôle dans les effets comportementaux et cliniques de la MDMA.

La MDMA joue aussi un rôle sur le système hormonal de l'utilisateur. En effet, l'administration de MDMA à des humains entraîne une forte augmentation des taux plasmatiques de cortisol, de prolactine, de déhydroépiandrostérone (DHEA), de vasopressine et d'ocytocine. Il est possible que certains de ces changements hormonaux résultent de l'activité sérotoninergique, et il est probable qu'ils modulent certains des effets de la MDMA. Par exemple, l'augmentation des taux plasmatiques de DHEA était significativement corrélée aux

sentiments d'euphorie. De plus, les effets de la MDMA sur les taux d'ocytocine sont souvent invoqués pour expliquer les effets prosociaux de la drogue. Il été démontré, dans un environnement de laboratoire contrôlé, que la MDMA augmente les niveaux d'ocytocine. De plus, les augmentations des niveaux d'ocytocine dans le sang étaient corrélées aux sentiments prosociaux subjectifs induits par la MDMA, plus que les niveaux sanguins de la drogue elle-même. Bien que de nombreuses autres études aient reproduit le résultat selon lequel la MDMA augmente les taux d'ocytocine, elles n'ont pas réussi à reproduire une corrélation entre les taux d'ocytocine et les sentiments prosociaux, ce qui remet en question la pertinence de cette hormone dans les effets prosociaux de la MDMA. Ainsi, le rôle de l'ocytocine dans les effets de la MDMA est actuellement controversé.

Concrètement, quel sont les effets ressentis ou mesurés chez les consommateurs ? Tout d'abords, il y a un délai d'action, les effets se font pleinement ressentir environ 1 h 30 après l'ingestion, mais ce délai varie d'un individu à l'autre. Ces effets durent environ 3 à 5 heures. (55) Il semblerait que les doses les plus souvent expérimentées soient d'environ 150 mg avec des doses supplémentaires possibles, servant de « booster » d'environ 100 mg. (52) Les effets connus de la MDMA sont variés étant donné son mécanisme d'action complexe (Tableau III). Cependant, il faut garder à l'esprit que les effets subjectifs rapportés par les usagers dans un environnement non contrôlé doivent être pris en compte avec retenus. En effet, de nombreux ecstasys vendus ne contiennent pas exclusivement, voire pas du tout, de MDMA, mais peuvent contenir d'autres substances.

Tableau III : *Les effets de la MDMA*(51, 52)

| | |
|-------------------------------------|---|
| Effets de la MDMA en usage ponctuel | <ul style="list-style-type: none"> • Augmentation de l'empathie • Diminution de l'inhibition sociale • Euphorie • Augmentation de l'estime de soi • Forte énergie physique et émotionnelle • Conscience sensorielle accrue • Relaxation • Augmentation de la libido • Augmentation de la satisfaction sexuelle • Altération de la perception • Dysphorie • Anxiété • Dépersonnalisation / Déréalisation légère • Troubles modérés de la pensée • Mauvaise coordination • Augmentation de la vigilance |
|-------------------------------------|---|

| | |
|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Trismus (contraction constante et involontaire des muscles de la mâchoire) • Tachycardie • Palpitation • Bruxisme • Sècheresse buccale • Hypersudation • Arythmie cardiaque • Hyperthermie • Hyponatrémie • Insuffisance rénale aiguë |
| Effets de la MDMA en usage à long terme | <ul style="list-style-type: none"> • Dépression • Anxiété • Troubles obsessionnels compulsifs • Diminution de la libido • Troubles de la mémoire • Troubles de l'attention • Troubles du raisonnement • Troubles du sommeil • Difficultés du contrôle des impulsions • Diminution de la fluidité verbale |

D'autres effets sont discutés concernant la MDMA. Il a été rapporté des cas d'accidents vasculaires cérébraux thrombotiques et hémorragiques, des leucoencéphalopathies, des infarctus du myocarde, des pneumothorax, des cas d'hépatotoxicité, ou encore des anémies aplasiques. Cependant, ces effets de la MDMA ne sont pas sûrs. En effet, il est suggéré que ces effets soient dus à des impuretés de synthèses présentes dans les comprimés d'ecstasy. (52) Certaines études suggèrent aussi qu'il existe des conditions potentialisant les effets de la MDMA ; l'exercice physique, et la chaleur, serait responsable de l'exacerbation des effets. Chez le rat, il a été démontré que l'augmentation de la température ambiante provoquait chez les individus, auxquels il a été administré de la MDMA, des hyperthermies cérébrales, conduisant à la mort. (51)

En plus de ce panel d'effets, il a été démontré que la MDMA était liée à l'exacerbation et l'apparition de troubles psychotiques.

5.2.1 La MDMA et les troubles psychotiques

Vaiva *et al.* (56) se sont intéressés aux troubles psychotiques induits par la MDMA. Ils se sont dans un premier temps appuyés sur le cas d'un jeune homme. L'individu de 26 ans a été admis aux urgences après avoir attaqué sept automobilistes, en les sortants de leurs véhicules et en détruisant leur autoradio. Il présentait un comportement violent, des délires, notamment

de référence, et un sentiment intense de persécution. Les analyses de sang ont montré l'absence de substances toxiques, de psychotropes ou d'alcool. Les analyses d'urines ont quant à elles montré la présence d'une substance apparentée aux amphétamines. Il a déclaré, avoir consommé un comprimé, à son insu, durant une fête. L'analyse d'un comprimé, similaire à celui ingéré par le jeune homme, a révélée qu'il s'agissait de MDMA. Deux mois après son épisode psychotique, il a déclaré se souvenir de tous les détails et a reconnu qu'au moment des faits il se pensait dans un jeu de rôle. Les tests réalisés 6 mois après ont montré la persistance de certains symptômes, comme l'avolition, ou un affect diminué. Les auteurs ont trouvé 12 cas de troubles psychotiques par suite de l'ingestion d'ecstasy. Selon les auteurs, ceci s'expliquerait par l'action que la dérégulation sérotoninergique, induit par la MDMA, qui affecterait le système dopaminergique ; entraînant une augmentation du taux de dopamine. Selon plusieurs publications, certaines psychoses dues à la MDMA pourraient devenir chronique. L'utilisation régulière de MDMA augmenterait d'ailleurs le risque de voir ces épisodes psychotiques devenir chroniques.

Baylen et Rosenberg (57) ont mené une revue de littérature concernant les effets subjectifs de la MDMA. Tout d'abord, ils utilisent conjointement les termes MDMA et ecstasy. Les effets neuropsychiatriques, dus à un usage chronique de MDMA, comme nous le verrons par la suite, sont un fait établi. Les auteurs ont voulu avec cette revue mettre en lumière les effets subjectifs aigus de la MDMA, c'est-à-dire durant l'intoxication ou les 24 heures suivantes. Ils ont donc sélectionné 24 publications pour un total de 3 074 consommateurs de MDMA. Ils ont par la suite classé les effets retrouvés selon huit catégories ; les effets somatiques, émotionnels, cognitifs, sexuels, les effets sur la perception sensorielle, sur le sommeil, sur l'appétit et les effets combinés et divers. Parmi l'ensemble des symptômes aigus qu'ils ont relevé, j'ai pu remarquer que la MDMA produit chez les consommateurs des paranoïas selon des prévalences allant de 3 à 35% selon les études. Cette substance, dans 14 à 85% des cas provoque chez les consommateurs des effets visuels, et des changements de perception visuelle, des altérations de l'audition et des hallucinations auditives dans 13 à 100% des cas étudiés, une augmentation de la sensibilité tactile mais aussi des hallucinations tactiles dans 3 à 95%. Outre ces effets, les consommateurs ont déclaré avoir ressenti une altération de leur perception du temps. Certains symptômes négatifs ont aussi été vécus par un certain nombre d'individus. Entre 14 et 24% d'entre eux ont remarqué une baisse dans leur capacité ou leur désir d'effectuer des tâches physiques ou mentales, tandis que 45% subissaient un changement de leurs discours. Durant leurs recherches, Baylen et Rosenberg ont aussi pu remarquer une relation dose-dépendante. En effet, des doses plus importantes de MDMA auraient la capacité de produire des effets plus sévères et plus intenses que des doses faibles. Enfin, ils ont pu remarquer un effet de genre avec la MDMA, les femmes ressentiraient un plus grand nombre de symptômes négatif que les hommes.

Karlsen, Spigset et Slordal (58) ont mené une revue sur les symptômes neuropsychiatriques après l'exposition à la MDMA. L'activité de la MDMA sur le système sérotoninergique entraîne un hypofonctionnement de ce dernier, et donc certains symptômes tel que la dépression, des psychoses, des états d'anxiété et des troubles cognitifs. Ils ont donc décidé de passer en revue approximativement 1 500 articles, parus avant 2007 pour tenter de

résumer les informations disponibles concernant cette substance. Leurs recherches montrent donc que la MDMA a des effets aigus mais aussi à long-terme. La MDMA, à relativement fortes doses provoque des hallucinations. Ils ont aussi découvert que la consommation de MDMA est à l'origine d'états dysphoriques incluant des psychoses, des attaques de paniques, de l'anxiété et des insomnies. Concernant les effets à long-termes de la MDMA, plusieurs études de cas dans les années 1990 ont laissé suggérer la possibilité de maladies psychiatriques induites par la MDMA ; incluant des états psychotiques, notamment de type paranoïaque. Il a aussi été mis en lumière qu'à long-terme la consommation de MDMA était à l'origine de symptômes schizoïdes, avec des perturbations cognitives, des hallucinations auditives et visuelles et des paranoïas. De nombreuses études que les auteurs ont pu analyser ont montré que les consommateurs avaient significativement plus de psychopathologies que les non-consommateurs. Les plus retrouvés sont la dépression, l'anxiété, les phobies mais surtout ce qui nous intéresse des symptômes psychotiques. Comme dans les études et revue citées avant celle-ci, Karlsen et ses collègues admettent une relation dose-réponse, c'est-à-dire que plus la consommation est importante plus les psychopathologies sont graves. Ils abordent aussi la relation MDMA/troubles psychotiques d'une façon différente. S'appuyant sur certaines études montrant que les consommateurs de MDMA présentaient des troubles avant leur consommation, ils suggèrent que la consommation de MDMA pourrait non pas être la cause mais un des symptômes. Finalement, ils ont au cours de leur revues pu démontrer que la consommation de MDMA pouvait produire des symptômes psychotiques aigus mais aussi à long termes, aussi bien chez des individus naïfs de troubles psychiatriques avant la première consommation, bien que moins nombreux, que chez des individus possédant des antécédents psychiatriques avant le début de leur consommation. Montoya *et al.* (59) se sont eux aussi intéressés aux effets neuropsychiatriques à long-terme de la MDMA. Ils rappellent que les hallucinations visuelles sont des effets aigus possibles de la substance. L'utilisation chronique de MDMA conduit à des effets psychiatriques à long-terme, tel que des paranoïas chroniques, mais aussi des délires de grandeurs et hallucinations visuelles. Certaines études ont montré que ces symptômes peuvent durer dans le temps, par exemple, une étude a montré que les attaques de paniques, les insomnies ont duré jusqu'à cinq mois après la dernière ingestion de drogues, tandis qu'une autre a révélé que les hallucinations, la paranoïa ou l'anxiété se retrouvaient chez certains consommateurs après deux ans d'abstinences.

Michael John Morgan (60) a mené une revue sur les potentiels effets persistants de la MDMA. Outre les effets cognitifs, qui nous intéressent peu ici, il s'est penché sur les effets neuropsychiatriques. Plusieurs études de cas ont montré que la consommation chronique d'ecstasy était à l'origine de certains troubles psychiatriques chroniques, notamment des dépersonnalisations, des phénomènes de flashbacks, des crises de paniques ou encore des psychoses. Cependant, ces études de cas concernaient dans de nombreux cas des poly-consommateurs ; il est donc difficile d'associer ces troubles psychotiques exclusivement à la MDMA. De plus, comme le rappelle Morgan, les troubles psychiatriques pourraient être préexistants à la consommation de drogue, en effet, il est connu que les troubles psychiatriques sont des facteurs augmentant la tendance à consommer diverses drogues. L'auteur afin de s'émanciper de ces biais a donc étudié des enquêtes portant sur des échantillons représentatifs. Ces échantillons portant sur un nombre significativement important de participants permettent d'avoir une représentation plus proche de la réalité des effets de la MDMA. Ces enquêtes, ont

montré que les consommateurs d'ecstasy présentaient des effets résiduels, comprenant des phénomènes de dépersonnalisation ou des flashbacks. Morgan, cite notamment une étude de Parrott *et al.* ayant utilisé l'échelle SCL-90-R afin de comparer les cas de 12 personnes ayant une forte consommation, 16 personnes ayant une faible consommation, et 22 personnes n'ayant jamais consommé d'ecstasy. Il faut garder à l'esprit, que les sujets consommaient plusieurs drogues, mais les gros consommateurs ont présenté des scores plus importants que les non-consommateurs concernant notamment : les idées paranoïaques, les psychoses, la somatisation, l'anxiété, les phobies anxieuses. Les faibles consommateurs présentaient des scores intermédiaires aux deux autres corps. On peut donc conclure de cette étude que la MDMA joue un rôle prépondérant dans ces troubles neuropsychiatriques, on peut aussi ajouter une relation dose-réponse entre la MDMA et ces troubles.

Les symptômes dissociatifs sont aussi une conséquence de la consommation de la MDMA. Van Heugten-Van Der Kloet *et al.* (23) ont mené deux études concernant ces troubles dissociatifs, l'une concernant la MDMA et une autre comme nous avons pu le voir précédemment concernant le cannabis et la cocaïne. Ils ont donc soumis 16 participants sains, consommateur de MDMA, au questionnaire Clinician-Administered Dissociative States Scale (CADSS). Les participants ont été divisés en 4 groupes, un prenant une dose de 25 mg, un autre une dose de 50 mg, un troisième une dose de 100 mg de MDMA, et le dernier groupe recevait un placebo. Les résultats de cette étude ont montré que la MDMA était à l'origine de troubles dissociatifs. En effet, les scores CADSS étaient significativement plus élevés dans le groupe recevant 100mg par rapport au groupe placebo. Cependant, les scores des participants recevant 25 et 50 mg de MDMA n'étaient pas significativement différents du groupe placebo. Les auteurs ont aussi comparé les troubles dissociatifs déclenchés des suites de la consommation de MDMA avec les troubles dissociatifs présentés par les patients schizophrènes. Il s'avère que les patients ayant reçu 100 mg de MDMA présentent des troubles dissociatifs significativement plus importants que les patients schizophrènes. Ils ont aussi pu remarquer que les symptômes dissociatifs étaient moins importants chez les consommateurs les plus expérimentés, mais aussi, comme pour les autres troubles psychotiques, qu'il existe une relation dose-réponse entre la MDMA et les symptômes dissociatifs.

Pour conclure, on remarque que la MDMA a des effets sur la santé psychique des consommateurs. En effet, plusieurs publications font état de troubles psychotiques induits par la consommation de cette substance. Ces troubles sont des phénomènes de déréalisation, des hallucinations que ce soit visuelles, auditives ou tactiles. On retrouve aussi des délires de référence, de persécution et paranoïaques, ainsi que des altérations dans la perception du temps. Ces effets semblent être médiés par une relation dose-réponse. Ils peuvent d'ailleurs être transitoire ou devenir chronique en cas de consommation importante ou répétée dans le temps.

6 Le Diéthylamide de l'acide
Lysergique (LSD)

Le Diéthylamide de l'Acide Lysergique (figure 8), plus connu sous l'abréviation LSD, est une découverte d'Albert HOFMANN. En 1938, travaillant pour SANDOZ, en explorant les possibilités thérapeutiques des dérivés de l'ergot, il synthétise en 25^e position le LSD. Il raconte qu'il pensait obtenir un stimulant circulatoire et respiratoire. Les vapeurs du produit ont produit chez HOFMANN, une agitation, de légers vertiges, mais cela a aussi stimulé son imagination, avec un état de rêve éveillé. Ceci poussera par la suite HOFMANN à synthétiser à nouveau le LSD et à l'essayé sur lui-même.(61)

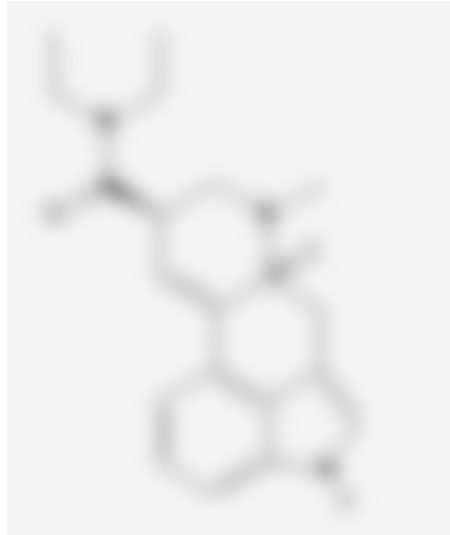


Figure 8 : Le Diéthylamide de l'Acide Lysergique (62)

6.1 Les effets du LSD

Les effets du LSD sont dus à son action sur les récepteurs sérotoninergiques, dopaminergique et adrénérergiques. En effet, le LSD est un agoniste partiel des récepteur 5-HT_{2A}, ce qui est directement liées aux effets hallucinogènes de cette substance. (63, 64)

Le LSD est principalement vendu sous deux formes. Le buvard, c'est-à-dire un timbre imprégné de LSD que l'on colle sur sa langue ; et des micro-pointes, semblable à des mines de crayon. Il est possible de le retrouver sous forme liquide ou de gélatine à ingérer. (65)

Aujourd'hui, le LSD est une drogue illicite. Cependant, un nombre important de personnes en consomment.

La première étude scientifique sur les effets du LSD a été conduite en 1947. L'étude consistait à administrer du LSD à des sujets sains mais aussi à des sujets schizophréniques résistants aux traitements de l'époque. Les premiers effets ont été observés 30 minutes après l'administration pour atteindre un pic au bout de 1 heure 30. Ce pic se maintenait durant environ 2 heures, et un retour à la normale était observé au bout de 8 heures. Les effets du LSD sur les sujets sains ont été, un sentiment d'euphorie, l'apparition de motifs visuels, le sentiment d'être jeune et beau, une impression de renaissance, et une sensibilité accrue à la musique. Chez les schizophréniques, les effets ont été moins important, et l'administration de LSD n'a pas aggravé

leur état. Cette étude, a aussi observé pour la première fois d'une tolérance rapide lors des administrations suivantes de LSD. (61)

Mais avant cette étude, le premier témoignage des effets du LSD, est celui de son créateur, Albert HOFMANN. Lorsqu'il a essayé le LSD, en 1943, dans son rapport d'expertise, il a noté les effets qu'il avait ressentis. Il a décrit deux phases lors de sa prise de LSD. Une première désagréable, avec une perception altérée, de la peur et de la paranoïa, décrivant même avoir cru que son voisin c'était transformé en une sorcière malveillante avec un masque coloré. Il explique aussi avoir senti une désintégration du monde extérieur, une dissolution de son égo et avoir été saisi par la peur de devenir fou. La deuxième phase, a été plus calme, il explique qu'après avoir dormi, il s'est réveillé avec les idées claires, une sensation de bien-être et qu'une vie renouvelée coulait en lui. Il évoque une sensation de plaisir, et d'un monde nouvellement créé. (66)

Des études plus récentes avec des protocoles validés ont vu le jour concernant les effets du LSD. Ces études ont donc montré que le LSD pouvait entraîner différents types de symptômes classés dans les catégories suivantes : les effets subjectifs, les effets physiologiques, les effets endocrines, les effets psychotiques, et les effets émotionnels. (63)

Les effets subjectifs englobent, un état de béatitude, des synesthésies audiovisuelles, des changements dans la perception, des expériences positives de déréalisation et dépersonnalisation, une augmentation de la suggestibilité, des expériences mystiques aiguës, une augmentation de la réponse émotionnelle à la musique, et une augmentation des sentiments de bien-être, de bonheur, de proximité avec les autres, d'ouverture et de confiance. (63)

Les effets physiologiques du LSD sur notre organisme sont une augmentation de la pression sanguine, du rythme cardiaque ou encore de la température corporelle mais aussi une dilatation des pupilles. Il existe des effets retardés qui apparaissent 10 à 24 heures après l'administration : des difficultés de concentration, des migraines, des vertiges, des pertes d'appétit, des hyposialies, mais aussi des nausées, des pertes d'équilibres et un sentiment d'épuisement. (63)

Notre système endocrine est aussi impacté, en effet, il a été remarqué au cours de études une augmentation des concentrations plasmatiques de cortisol, de prolactine, d'ocytocine et d'épinéphrine. (63)

Cependant il faut noter que ces effets ont été observés dans le cadre d'études supervisées. Il n'est de ce fait pas possible d'admettre que ces effets soient fidèles à ceux rencontrés dans les conditions réelles de consommation de LSD.

6.2 Le LSD et les troubles psychotiques

Les troubles psychotiques sont des effets connus et attendus du LSD, ce sont même des effets recherchés par les consommateurs. En effet, les effets directs du LSD sont des troubles de la perception visuelle ou auditive, des phénomènes de dépersonnalisation mais aussi des hallucinations et délires. Il est cependant intéressant pour cette substance de s'interroger sur l'existence ou non de troubles psychotiques persistant ou rémanent induits par le LSD.

Les troubles psychotiques récurrents retrouvés après la consommation de LSD sont principalement les « Hallucinogen Persisting Perception Disorder » (HPPD), soit des troubles de la perception persistant. Ces HPPD sont traités dans plusieurs articles. Martinotti *et al.* (67) distinguent deux types de HPPD. D'un côté le HPPD I, qui est fugace, réversible et bénin. Il correspond à ce qu'on appelle des flashbacks, c'est-à-dire que l'individu revivra le même trouble de la perception, sans consommation de drogue, que lorsqu'il était sous l'effet de celle-ci. De l'autre côté, il y a le HPPD II qui correspond à un trouble actif sur le long terme, souvent irréversible ou très lentement. La principale hypothèse rapportée par les auteurs afin d'expliquer les HPPD, est que les consommateurs de LSD pourraient développer une désinhibition chronique des processeurs visuels et un dysfonctionnement du système nerveux central. Cette désinhibition pourrait être liée à un courant intense généré par le LSD qui pourrait déterminer la destruction ou le dysfonctionnement des interneurons inhibiteurs sérotoninergiques corticaux avec des sorties d'acide gamma-aminobutyrique, impliqués dans les mécanismes de filtrage sensoriel des stimuli inutiles. Néanmoins, des expériences de type HPPD, telles que des flashbacks, des moments de déréalisation et des perceptions hyper-intenses, sont rapportées dans des populations saines et chez des sujets non exposés au LSD. Il a été émise l'hypothèse d'une atteinte temporaire ou permanente du noyau géniculé latéral (LGN, situé dans le thalamus, qui est associé aux voies de perception visuelle). Des recherches récentes ont mis en évidence un dysfonctionnement cérébral chez les patients souffrant de névrose visuelle, situé principalement dans le gyrus lingual droit. Il a aussi été suggéré que l'HPPD peut être due à une subtile suractivation des voies visuelles principalement neurales qui aggrave l'anxiété chez les sujets prédisposés après l'ingestion de drogues altérant l'éveil, y compris les substances non hallucinogènes. Le déclenchement environnemental par des situations ou des stimuli spécifiques ou d'autres éléments liés à l'expérience originale pourrait être impliqués dans les expériences de flashback.

Lerner *et al.* (68) ont mené deux études de cas concernant des épisodes de flashbacks. Le premier cas est un jeune homme de 24 ans qui consomme occasionnellement du cannabis durant les week-ends et les vacances. Il a aussi déclaré consommer de l'alcool et sporadiquement de la MDMA, de la cocaïne et du LSD. Durant l'intoxication au LSD, il a rapporté des perturbations visuelles, tel que de halo lumineux autour de sources de lumière, une intensification des couleurs, des flashes de couleurs, et perception déformée des distances. Cependant, une semaine après l'arrêt de toute substance, il a remarqué de nouvelles perturbations visuelles, jamais vécu auparavant. Il a rapporté des phénomènes de luminosité accrue, qu'elle soit statique ou que ce soit de sources mouvantes ; mais aussi des délires de mouvement, c'est-à-dire, l'impression que des objets statiques étaient en mouvement. Ces phénomènes, se sont complètement arrêtés sans traitement médicamenteux, environ un an après leur apparition. L'autre cas concerne une femme de 25 ans. Elle a déclaré un passif d'environ 4 ans de consommation occasionnelle de cannabis. Elle consomme aussi de l'alcool à l'occasion et sporadiquement de la MDMA et du LSD. Sous l'effet du LSD, elle a vécu des phénomènes d'image qui continue à apparaître après que l'exposition à l'image originale ait cessé, mais aussi de l'intensification des couleurs, des flashes de couleurs et enfin des phénomènes de traînée. Quatre jours après l'arrêt complet de substances, elle a commencé à expérimenter des

phénomènes de distorsions visuelles. Ces phénomènes ont cessé après environ 1 an sans traitement.

Au-delà de ces troubles rémanents de la perception visuelle, il ne semble pas exister d'autre trouble psychotique persistant ou rémanent dus à la consommation de LSD. A contrario, la communauté scientifique semble s'intéresser à l'utilisation de LSD afin de traiter certains troubles, comme la dépression, l'anxiété ou encore les troubles de la consommation d'alcool ou d'autres drogues. (63)

Finalement, la consommation de LSD est bien à l'origine de divers troubles psychotiques aigus, tel que des troubles de la perception visuelles, des délires ou des hallucinations. Ces effets sont d'ailleurs parfois recherchés par les consommateurs. Le LSD semble même être considéré par certains comme un outil afin de traiter certains troubles psychiatriques ou certains troubles du comportement.

7 Les Nouvelles Substances Psychoactives

Les produits appelés Nouvelles Substances Psychoactives (NSP), sont des substituts chimiques aux drogues traditionnelles. On retrouve aussi dans la littérature le terme de « Designer Drug » pour désigner ces substances, mais aussi « research chemicals », « sels de bain » ou encore « nourriture pour plante » (69). Cette catégorie contient un grand nombre de composés différents. En effet, Gilani (70) nous apprend que le marché des NSP est un marché qui évolue fortement et rapidement. Le United Nations Office on Drugs and Crime a déclaré en 2015, que le nombre de NSP avait doublé en 2 ans. De la même façon, l'European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) estimait en 2015, qu'en Europe, deux nouvelles NSP apparaissent chaque semaine. Face à cette rapidité d'évolution il est donc difficile de garder le rythme afin d'actualiser ses connaissances. Il n'est donc pas possible de savoir quelle substance a été consommée par les patients, les effets qu'elle va produire ou encore comment prendre en charge les patients. En plus de cela, il existe des cas où des produits portant le même nom contiennent des composés différents ou même plusieurs composés. Il arrive même que les consommateurs ne connaissent pas le produit qu'ils prennent. (71)

Krabseth *et al.* (72) ont mené une revue clinique concernant ces NSP. Ces substances forment un groupe très hétérogène et peuvent être classées de différentes façons. Les auteurs nous donnent la classification utilisée par l'EMCDDA avec les phenethylamines, les cathinones, les piperazines, les tryptamines, les cannabinoïdes de synthèse et d'autres substances non classées. Rivera *et al.* (73) reprennent la même classification mais y ajoutent les nouveaux opioïdes de synthèse, les énactogènes, les hallucinogènes et les cannabis-like.

On retrouve aussi d'autres classifications des NSP, en effet dans de nombreuses publications, on retrouve les NSP classées en fonctions de leurs pharmacologies et leurs effets : stimulants, hallucinogènes, entactogènes et les cannabis-like. Au sein de cette classification, on retrouve dans chaque catégorie des molécules faisant partie de toutes les familles de molécules.

Les phenethylamines (PEA) (figure 9), aussi appelé Beta-phenethylamine, englobent un grand nombre de substances ayant une structure moléculaire et des effets similaires à ceux des amphétamines. Elles sont vendues sous des noms distincts ou comme ecstasy ou amphétamines. Les PEA sont classiquement consommées par voie orale sous forme de poudre, de pilules ou de capsules, ou encore de gouttes sur de petites feuilles de papier à ingérer, mais elles peuvent aussi être prises par voie intraveineuse ou inhalées.(72)



Figure 9 : Les phenethylamines (74)

Les cathinones synthétiques (figure 10) sont des substances chimiquement et pharmacologiquement apparentées à la cathinone, l'ingrédient psychoactif des feuilles de la plante khat, *Chata edulis*. Le khat est cultivé en Afrique de l'Est et dans la péninsule arabe et est utilisé depuis des siècles en raison de son effet stimulant. Certaines cathinones sont vendues sous un faux étiquetage de produit comme sels de bain ou nutriments pour plantes, d'autres sont vendues ouvertement comme alternatives légales à la cocaïne et à la méthamphétamine. Des cathinones synthétiques ont été découvertes dans des saisies, vendues comme de la cocaïne ou de la MDMA. Elles se présentent sous forme de poudre, ou encore sous forme de pilules. Ces substances sont le plus souvent ingérées par voie orale, mais peuvent aussi être prises par voie intranasale ou rectale. Elles sont solubles dans l'eau et peuvent être diluées dans des boissons. Enfin, ces substances peuvent être utilisées par voie intraveineuse, ce mode de consommation est d'ailleurs en augmentation en Europe. Parmi cette famille de molécules, on retrouve par exemple la Méphédronne (figure 11) et le méthylendioxyvalérone (MDPV) (figure 12), qui sont les cathinones synthétiques dominantes sur le marché et sont associées au niveau international à un nombre croissant d'hospitalisation en urgence. (72)

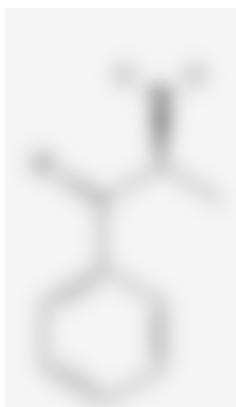


Figure 10 : Les cathinones (75)

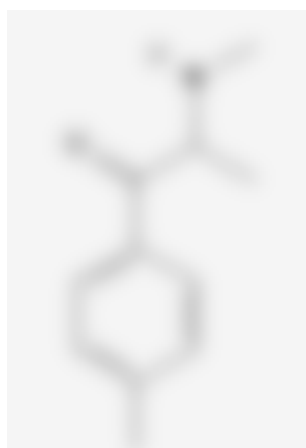


Figure 11 : La méphédronne (76)

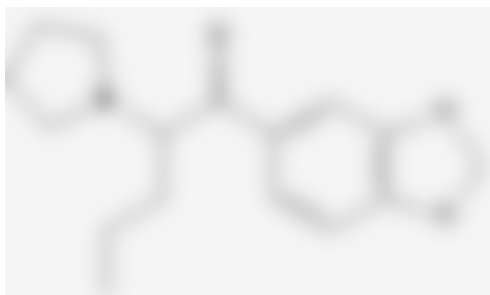


Figure 12 : La méthylendioxypropylamine (77)

Les tryptamines sont des dérivés d'un acide aminé, le tryptophane, et constituent un groupe hétérogène de substances. Elles ont toutes des propriétés hallucinogènes et certaines ont des effets stimulants supplémentaires. Au sein de ce groupe se retrouve le LSD, un chapitre est consacré au vu de sa popularité. Les tryptamines naturelles comprennent la psilocine (figure 13) et la psilocybine (figure 14), présente dans certains champignons, et la diméthyltryptamine (DMT) (figure 15) que l'on retrouve dans plusieurs plantes. Parmi les NSP de cette famille de molécules se retrouve des substances copiant les effets de ces substances traditionnelles. Elles peuvent être consommées ou bues, par exemple sous forme de tisanes. Elles peuvent aussi être consommées par voie orale, fumées, inhalées ou injectées. (72)

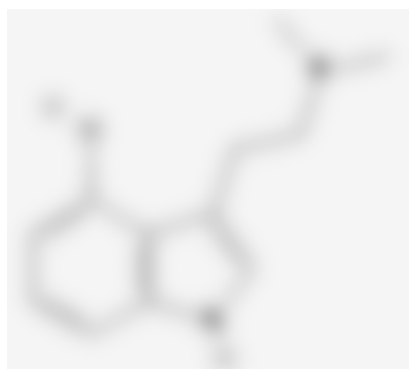


Figure 13 : La psilocine (78)

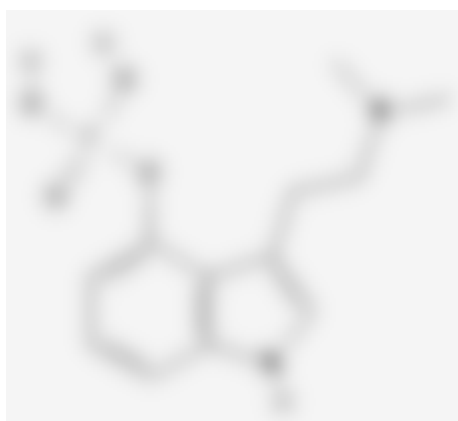


Figure 14 : La psilocybine (79)

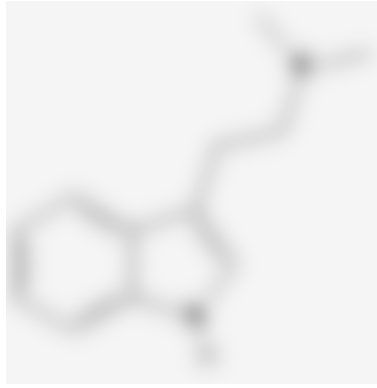


Figure 15 : Le diméthyltryptamine(80)

La pipérazine (figure 16) est utilisée depuis les années 1950 pour le traitement des vers intestinaux, et cette substance n'est pas psychoactive en soi. Cependant, les substances dérivées de la pipérazine peuvent être psychoactives. Elles sont fréquemment vendues sous forme de pilules sous le nom d'ecstasy, comme alternative « légale » à l'amphétamine et à la MDMA ou sous des noms tels que « Legal E » et « Herbal ecstasy ». Les pipérazines sont principalement consommées par voie orale, mais leur inhalation a également été signalée. Les effets sont imprévisibles et peuvent être graves, même après la prise de petites doses, cependant aucun décès n'a été rapporté à la suite de la prise de pipérazines seules. (72)

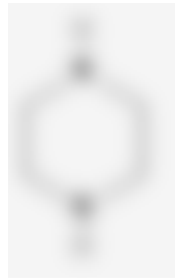


Figure 16 : La pipérazine (81)

Les cannabinoïdes de synthèse sont similaires au THC, le principal ingrédient psychoactif du cannabis. Plus de 130 cannabinoïdes de synthèse ont été détectés ces dernières années. Ce sont des agonistes totaux des récepteurs CB-1. (73) Avec l'augmentation de la popularité du CBD, désormais en vente libre, le risque d'amalgame entre ce dernier et les cannabinoïdes de synthèse est de plus en plus élevé.

Les autres substances comportent des opioïdes de synthèse, comme le AH-7921 (figure 17) , ou des nouvelles benzodiazépines comme le phénazépam, l'étizolam et le diclazépam. Il existe aussi le méthiopropamine, dont les effets sont similaires à la méthamphétamine. (72)

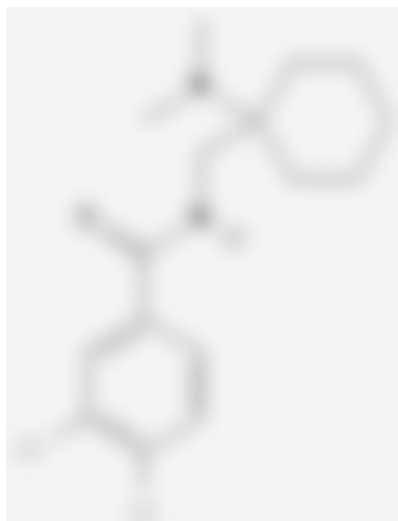


Figure 17 : Le AH-7921 (82)

L'analyse des Rapport Mondiaux sur les Drogues et les Crimes 2017, 2018, 2019, 2020 et 2021 (83) (84) (85) (86) (87) ; à montrer que les NSP sont en perpétuel évolution. L'observatoire mondial recueille tous les ans des centaines de nouvelles NSP. En fonction de leur présence et leur prévalence de consommation, ces substances seront placées sous surveillance afin de connaître l'évolution de leur répartition dans le monde, leurs caractéristiques, leurs effets recherchés ou indésirables. Les substances souvent pointées du doigt dans ces rapports sont, concernant la famille des Cathinones, l'alpha-PVP (figure 18), la MDPV, la méphédronne, la méthylone (figure 19), le khat ; concernant la famille des Piperazines, le BZP ; concernant la famille des Cannabinoïdes, le JWH-018 (figure 20), le 5F-AKB48 (figure 21) ou encore l'AM-2201 (figure 22) ; concernant les Phénéthylamines, le PMMA (figure 23) ; et enfin parmi les substances non classées selon Krabseth *et al.* on retrouve la kétamine (figure 24), le kratom, ou encore le 25i-NBOMe (figure 25).

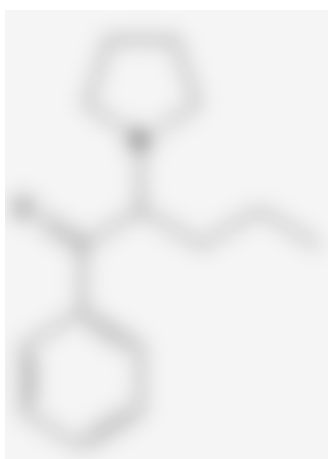


Figure 18 : L'Alpha-PVP (88)

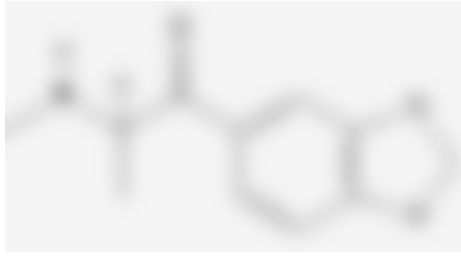


Figure 19 : Le méthylone (89)

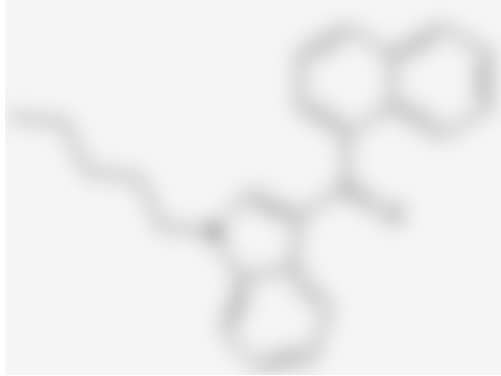


Figure 20 : Le JWH-018 (90)

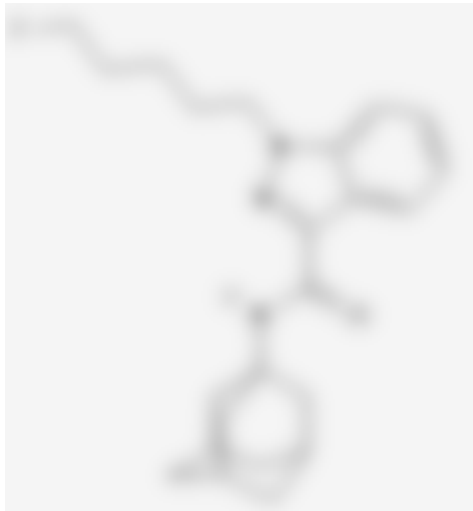


Figure 21 : Le 5F-AKB48 (91)

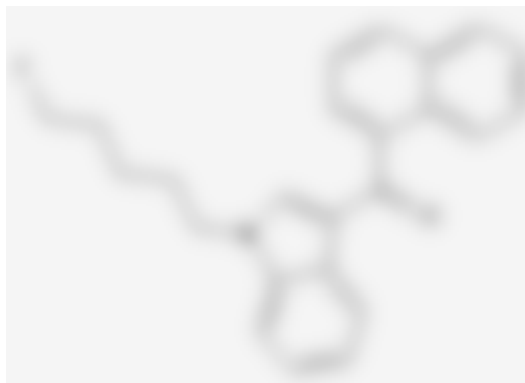


Figure 22 : L'AM-2201 (92)

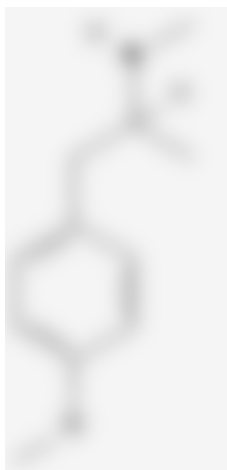


Figure 23 : Le PMMA (93)

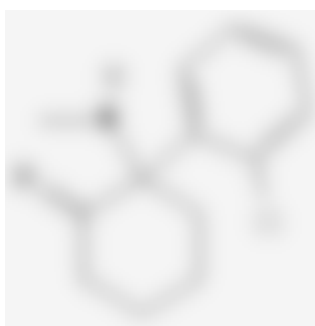


Figure 24 : La kétamine (94)

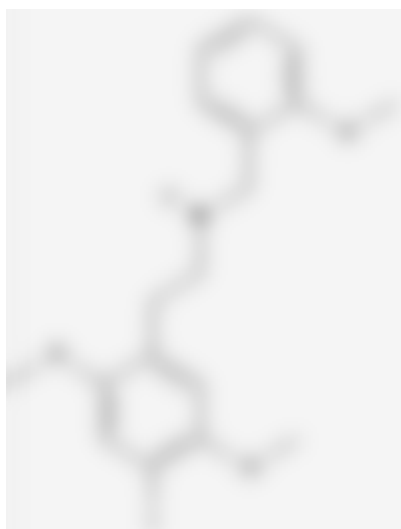


Figure 25 : Le 25i-NBOMe (95)

7.1 Les Nouvelles Substances Psychoactives et les troubles psychotiques

Les NSP possèdent des mécanismes d'action, et de ce fait, des effets similaires aux substances dites traditionnelles, qu'elles sont censées mimer. Ces effets sont repris par Rivera *et al.* (73).

Dans leur publication, Rivera *et al.* (73), ont aussi mis en avant un point commun à ces NSP. En effets, l'ensemble des familles de NSP semble être responsable de divers troubles psychotiques tels que des hallucinations ou encore des crises paranoïaques.

Miliano *et al.* (96) ont publié un article concernant la neuropharmacologie des NSP. Ils utilisent la classification des NSP en fonction de leurs caractéristiques pharmacologiques mais aussi la classification par familles chimiques. En s'appuyant sur un grand nombre de publications, ils ont ainsi pu déduire les conséquences de la consommation de NSP sur la santé mentale et psychique des utilisateurs. Tout d'abord, il semble exister une relation entre la consommation de NSP et le neurodéveloppement des consommateurs. En effet, la consommation serait responsable du développement de maladies psychiatriques et de déficits mentaux. Si l'on s'intéresse plus particulièrement aux familles de molécules, les auteurs ont ainsi pu mettre en avant leurs effets sur la santé mentale.

En abordant le sujet par l'axe des familles chimiques, ils ont pu relier des phénomènes psychotiques avec les familles de molécules. Les phénéthylamines dans certains cas de figures ont été à l'origine de phénomène de dissociation ou encore d'hallucination. Les pipérazines, notamment le BZP (N-Benzylpiperazine) ont pu, lors de la consommation de forte quantité être responsables d'épisodes d'hallucination. Les tryptamines sont elles aussi responsables d'hallucinations, plus spécifiquement d'hallucination visuelles, mais aussi d'altérations de la perception et des phénomènes de dépersonnalisation. Les cathinones de synthèse ont été reliées à des épisodes paranoïaques. Enfin, les cannabinoïdes de synthèses sont responsables de divers troubles psychotiques, tel que des paranoïas, des attaques de paniques, des hallucinations visuelles et auditives, ou encore d'autres phénomènes de psychoses.

Les auteurs en traitant le sujet en utilisant la classification par caractéristiques pharmacologiques, ont pu relier les NSP avec des phénomènes psychotiques. Ainsi, les NSP classées comme stimulant et amphétamine-like ont pu être retrouvés chez les patients souffrant d'irritabilité psychiatriques ou encore de délires agités. De la même manière que les amphétamines traditionnelles, les NSP amphétamines-like sont responsables de paranoïas, d'hallucination et délire. Les cannabi-mimétiques sont l'autre grande classe analysée par Miliano et ses collègues. Ainsi, les cannabi-mimétiques, le JWH-018 notamment, sont à l'origine de psychoses chez les individus vulnérables. Il existe aussi des épisodes d'anxiété, d'attaques de paniques, de paranoïas, d'idées suicidaires, ou d'hallucination, à la suite de la consommation de ces substances. Ils ont aussi remarqué que les cannabi-mimétiques sont à l'origine d'une plus forte prévalence d'épisodes psychotiques comparé au THC naturel.

7.1.1 Les phénéthylamines

Les phénéthylamines sont des agonistes des SERT ainsi que des inhibiteurs de la recapture des monoamines. De ces mécanismes découlent les effets suivants : vomissement, hypertension, hyperthermie, convulsions ; insuffisance hépatique et rénale. Elles peuvent être séparées en plusieurs sous-familles. Les phénéthylamines sont une famille d'une très grande diversité comme le montre le tableau de Hill et Thomas (figure 26). (97)



Figure 26 : Classification des phenethylamines. (97)

Les molécules les plus répandues font parties de la classe des 2C (figure 27). Dean *et al.* (98) ont mené une revue concernant cette classe de molécules. Le terme 2C fait référence à l'acronyme inventé par Alexander Shulgin pour décrire les deux atomes de carbone entre le groupe amine et le cycle phényle de leur structure chimique. (Fig. 27)

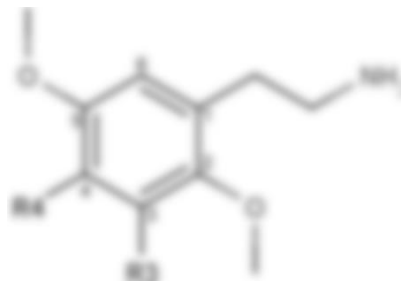


Figure 27 : Structure générale des 2C (98)

Il a été démontré que les 2C possèdent une affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂ et alpha-adrénergiques. Ils possèdent soit une fonction d'agoniste, soit une fonction antagoniste en fonction du sous-type de récepteurs. La structure des 2C responsable des effets hallucinogènes consiste à une amine primaire séparée par deux carbones du cycle benzène, de groupes méthoxyle en position 2 et 5 et un substitut hydrophobe en position 4. Afin de créer de nouvelles molécules, il suffit de placer des substitués différents en position 2, 4 ou 5. Il est donc de ce fait admis que les phénéthylamines du groupe 2C possèdent des effets hallucinogènes mais aussi stimulants. En plus des hallucinations, les auteurs ont pu remarquer au cours de leur recherche des cas de patients ayant déclaré des exacerbations des perceptions tactiles, visuelles, auditives ou encore olfactives. Il semblerait qu'il existe une gradation dans les effets ressentis

en fonction de la dose, cette relation est aussi mise en avant par Stoller *et al.* (69). A de faibles doses, les effets psychotiques se bornerait à des exacerbations des sensations, à des doses modérées les hallucinations sont probables, tandis qu'à de fortes doses, les usagers déclarent des hallucinations désagréables. Shulgin, après avoir consommés 25mg de 2C-E (2,5-dimethoxy-4-ethylphenethylamine), dans son ouvrage, PIHKAL, a déclaré avoir expérimenté des psychoses toxiques, avoir entendu des voix lui parler de ses pires peurs, mais aussi des « hallucinations extrêmes ». Il a aussi été attribué aux 2C la capacité à provoquer des délires excités, caractérisés par des délires agités, un comportement violent, une hyperactivité, et dans certains cas des hyperthermies. Ces délires excités ont dans certains cas menés au décès des individus.

On retrouve au sein de cette famille des 2C, les dérivés de la N-2-methoxybenzylphenethylamines (NBOMe). Ces molécules possèderaient un important potentiel hallucinogène. (99) Kyriakou *et al.* (100) ont mené une revue concernant cette classe de molécules. Ils permettent de confirmer le fait que les NBOMe sont responsable de troubles psychotiques, notamment des hallucinations, mais aussi des troubles de la perception visuelle, des phénomènes de dépersonnalisation, ou encore de la paranoïa et des crises de paniques. En effet plusieurs cas, relatés par les auteurs, font état de troubles psychotiques à la suite de la consommation de molécules appartenant aux NBOMe. Certains cas ont mené à la mort des consommateurs, cependant aucun lien sûr ne peut être établi entre les troubles psychotiques induits et la mort des individus.

7.1.2 Les pipérazines

Les pipérazines sont des stimulants qui favorisent la libération de dopamine et de noradrénaline et inhibent la recapture de ces monoamines. Les effets sont de ce fait une hyperthermie ou encore une insuffisance rénale.

Selon Hill et Thomas (97), le groupe des pipérazines peut être divisé en 2 sous-groupes. D'un côté les benzylpipérazines et de l'autre les phénylpipérazines. Le benzylpipérazine le plus utilisé serait le 1-Benzylpipérazine (BZP), concernant les phénylpipérazines, on retrouve le trifluométhylphénylpiperazine (TFMPP), le m-chlorophénylpiperazine (mCPP) et le paraméthoxyphénylpiperazine (MeOPP). Le BZP est considéré comme un stimulant. De plus, le BZP serait possiblement responsable de psychoses paranoïaques. Les auteurs rapportent aussi les effets psychoactifs d'une association BZP et TFMPP. Cette association serait à l'origine d'attaques anxieuses, mais aussi de symptômes dissociatifs, ou encore d'hallucinations

Gee *et al.* (101) ont mené une étude concernant la toxicité de l'usage récréationnel de BZP parmi les patients admis au sein du service d'urgence de l'hôpital de Christchurch en Nouvelle-Zélande. Dans leur publication, ils font état des principaux symptômes causés par l'ingestion de BZP. Parmi le groupe ayant consommé seulement du BZP, soit 54 personnes, on retrouve dans 16,7% des cas des épisodes de confusion, dans 32,4% des palpitations, dans 29,6% de l'agitation, dans 38,9% des cas des vomissements, dans 29,6% les patients ont présenté des convulsions, et enfin 38,4% des admis ont fait état d'épisodes d'anxiété. Au sein

du groupe ayant consommé du BZP et également de l'alcool, on retrouve les mêmes symptômes, dans des pourcentages différents. Les auteurs, au cours de leurs études n'ont pas mis en évidence l'existence de symptômes psychotiques dans l'échantillon analysé.

Selon la revue publiée par Cohen et Butler (102) le BZP aurait des effets semblables à la dexamphétamine, bien que plus faibles. Pour arriver à cette conclusion, ils se sont appuyés sur deux essais cliniques. Le premier mené par Bye *et al.* (103) s'est intéressé aux impacts des deux drogues sur les performances cognitives et les fonctions physiologiques des volontaires, mais ne s'est pas intéressé aux effets psychoactifs de ces substances. L'autre essai est celui de Campbell *et al.* (104), tout comme Bye *et al.*, ils notent que le BZP agit sur les fonctions cardiaques de manière semblable à la dexamphétamine. Cependant, ils ont aussi étudié les effets psychoactifs ; ainsi, les deux molécules provoquent un état d'excitation chez les consommateurs. Si l'on extrapole ces conclusions, il est cohérent de penser que le BZP, pourraient être à l'origine de troubles psychoactifs semblables à ceux provoqués par les amphétamines.

Yeap *et al.* (105) ont eux aussi mené une revue concernant le BZP mais aussi le TFMPP. Ils rappellent que le BZP est rarement consommé seul, mais le plus souvent associé au TFMPP et présenté comme un substitue de MDMA. D'ailleurs, le BZP possède un mode d'action similaire à la MDMA, en effets, il agit sur les récepteurs sérotoninergiques et dopaminergiques. C'est en se liant aux récepteurs 5HT2A qu'il provoquerait des hallucinations à forte dose. Ainsi, dans la liste des effets imputable au BZP rédigée par les auteurs, notamment des cas de psychoses. Par exemple, il a été rapporté un cas de psychose après une consommation de BZP associé à du cannabis, et du protoxyde d'azotes, il est cependant impossible d'affirmer que cette psychose soit due à l'une de ces substances ou à ce cocktail.

Dans leur revue de Monteiro *et al.* (106) estime que le BZP présenterait 10% du potentiel de la d-amphétamine. Ils ont ainsi au cours de leurs recherches pu trouver des articles montrant des cas de psychoses paranoïdes, de troubles dissociatifs ou encore d'exacerbation de maladies mentales préexistante chez des individus ayant consommé du BZP. Il est à noter que les symptômes dissociatifs sont apparus exclusivement chez des patients ayant consommé une association de BZP et de TFMPP. Thompson *et al.* (107) ont mené une étude concernant l'association BZP-TFMPP. Ils ont comparé les effets d'une association de BZP-TFMPP contre placebo mais aussi une association BZP-TFMPP + alcool contre placebo. Cette étude a dû être stoppée à cause d'effets indésirables trop important comme de l'anxiété, des vomissements, des migraines, des insomnies mais aussi des hallucinations. Ces effets ont été observé chez 4 sujets sur les 10 ayant reçu le mélange BZP-TFMPP et chez 3 sujets sur les 7 ayant reçu l'association pipérazines + alcool.

Cependant, avant de s'intéresser plus en profondeur aux effets psychoactifs d'une association BZP-TFMPP, il faut s'intéresser aux effets du TFMPP seul.

Yeap *et al.* (105) comme noté auparavant se sont intéressés au TFMPP. Ce composé serait la pipérazine la plus consommée après le BZP. C'est un agoniste sérotoninergique non

sélectif, de plus, il bloque la recapture de la sérotonine ; ces deux actions combinées entraînent une élévation du niveau de sérotonine chez l'utilisateur. Le TFMPP est sensé mimer les effets de la MDMA. Cependant, à des doses importantes, il pourrait provoquer des effets hallucinogènes. Lecompte *et al.* (108) nous donne un mécanisme plus détaillé concernant le TFMPP. En effet, ils nous apprennent qu'il est un agoniste des récepteurs 5HT1B et 5HT2C et un agoniste partiel du 5HT2A. Ce serait d'ailleurs cette complémentarité avec le BZP qui permettrait au mélange de ces deux substances de posséder des effets semblables à la MDMA. De plus le TFMPP jouerait un rôle de régulateur de l'activité de la tyrosine hydroxylase et inhiberait la synthèse de sérotonine. Concernant les effets psychoactifs du TFMPP, les auteurs font le postulat au vu du mécanisme d'action, que la substance serait susceptible d'induire des manifestations psychiatriques. Il a tout de même été relevé qu'une dose de 100 mg a pu induire des symptômes hallucinatoires proches de ceux de la MDMA. Lin *et al.* (109) ont analysé le site Erowid (110) afin de mener leur publication concernant les effets de l'association BZP/TFMPP. Si cette publication n'a montré aucun effet psychoactif de cette association de substance ; nous avons néanmoins appris qu'il existe des cas marginaux d'hallucination après l'utilisation de TFMPP seul.

Hormis cette publication de Yeap *et al.* , et les travaux de Lin *et al.* il n'y a à ma connaissance aucune publication concernant des effets psychoactifs du TFMPP seul. De plus il semblerait que le TFMPP ne soit que rarement consommé seul. La suite va concentrer sur l'association BZP/TFMPP qui se retrouve le plus souvent sous le nom de « party pills ».

Thompson *et al.* (107) ont mené une étude concernant l'association BZP/TFMPP qui a dû être avorté. Cependant, si l'étude en elle-même ne nous apporte pas beaucoup d'élément, l'historique des sujets est intéressant. En effet, 20% des sujets ont déclaré avoir eu des hallucinations lors de leurs consommations de pilules précédentes.

La publication de Wood *et al.* (111) repose sur l'analyse de 3 cas. Trois jeunes hommes dont deux de 18 ans et un de 19 ans ont été admis aux urgences après avoir consommé des pilules vendues comme étant de l'ecstasy, soit théoriquement de la MDMA. Ces trois patients ont présenté des troubles dissociatifs. En effet le premier a déclaré avoir l'impression d'être dans un autre monde tandis qu'un autre a déclaré avoir le sentiment que « ses entrailles avaient cessé de fonctionner ». Les analyses toxicologiques n'ont mis en évidence aucune consommation de MDMA. Cependant des traces de BZP et de TFMPP ont été retrouvées. Selon les auteurs ces symptômes dissociatifs seraient dus principalement au TFMPP au vu de son mécanisme d'action.

Wilkins *et al.* (112) ont mené une étude auprès de 2 010 personnes âgées de 13 à 45 ans en Nouvelle-Zélande ayant consommé des pilules de BZP/TFMPP. Les auteurs ont mené des questionnaires afin de recueillir les effets ressentis par les consommateurs mais aussi les autres substances ayant été consommées. 9% des individus ont déclaré avoir subi un épisode de paranoïa après l'ingestion, des phénomènes d'hallucination auditive ont aussi rapporté par 9% des participants. Cependant, ces résultats sont à mettre en relation avec le fait que les pilules ont pu être associées à du cannabis, de l'alcool, ou encore d'autres drogues. L'étude ne nous

permet pas de savoir si les personnes ayant déclaré les effets psychoactifs précédent étaient poly consommateurs ou non.

Comme pour le BZP ou le TFMPP utilisé seul, les sources littéraires sont peu nombreuses, il est donc impossible d'avoir de conclusion stricte. Cependant il probable qu'il un lien entre la consommation de BZP et de TFMPP et l'apparition de troubles psychotiques, notamment des hallucinations, des épisodes de paranoïa ou encore des phénomènes de dépersonnalisation.

Bossong *et al.* (113) ont publié un article concernant l'ajout de meta-chlorophenylpiperazine (mCPP) dans les comprimés d'ecstasy. Tout d'abord ils ont fait le constat que la fréquence de présence de mCPP dans les comprimés d'ecstasy est en augmentation, que ce soit en plus de la MDMA ou à la place de la MDMA. Ils ont donc voulu s'intéresser aux effets de cette nouvelle substance psychoactive. Cette substance est promue par les vendeurs comme étant une alternative à la MDMA et comme possédant les mêmes effets, tout en possédant un potentiel neurotoxique moindre. Cependant, comme la MDMA, la mCPP possèdent des effets indésirables. Une analyse de 79 cas de consommation de mCPP, 18 ont rapporté avoir vécu des hallucinations, tandis qu'un nombre non spécifié a notifié avoir eu des épisodes paranoïaques. Cette capacité à provoquer des hallucinations serait comme pour les autres substances due à l'activité d'agoniste aux récepteurs 5-HT₂.

Lecompte *et al.* (114) ont publié un article en 2006 résumant les connaissances sur le mCPP. Certaines études ont montré que l'utilisation de mCPP a pu provoquer des crises de paniques chez les consommateurs ; ces crises de panique ont été dans certains cas accompagnées d'une peur de perte du contrôle de soi et d'un sentiment de dépersonnalisation et de déréalisation. Il a aussi été remarqué que l'apparition de ce dernier symptôme était plus fréquente chez les sujets présentant une pathologie psychiatrique impliquant des perturbations de la fonction sérotoninergique comme les phobies sociales, les troubles obsessionnels compulsifs ou les troubles de la personnalité borderline. Enfin, la mCPP semble aussi renforcer les symptômes positifs de la schizophrénie. Finalement, les symptômes psychiatriques déclarés par les consommateurs sont des hallucinations semblables à celles rencontrée avec la MDMA mais aussi des délires de persécution. Néanmoins, d'après les auteurs, les consommateurs de drogues n'attribuent pas un grand intérêt récréatif à cette substance et décrivent de nombreux effets indésirables.

7.1.3 Les tryptamines

Les tryptamines sont des agonistes sérotoninergiques des SERT_{2A} et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. Ceci se traduit par des phénomènes de syndrome sérotoninergiques. Ce sont des dérivés du tryptophane, un acide aminé. Au sein de cette famille la molécule la plus connue est le LSD Hormis cette molécule, de nombreuses autres substances figure dans cette famille (figure 28). (97)



Figure 28: Les tryptamines(97)

Luethi et Liechti (115) ont mené une revue concernant les « designers drugs ». Ils ont étudié le mécanisme d'action des tryptamines de synthèses, ils ont conclu que similairement aux autres psychédéliques traditionnels, les tryptamines sont des agonistes des récepteurs sérotoninergiques. Ils interagissent aussi avec les DAT, NET mais surtout avec les SERT. Concernant leurs effets indésirables, on retrouve de l'agitation, de la confusion, des hallucinations, des amnésies, mais aussi des effets plus durables comme des HPPD ou des délires prolongés.

Le but de ces substances est de provoquer des hallucinations, il n'y donc que peu d'intérêt à s'intéresser sur ces effets, recherchés par les utilisateurs. Cependant la suite du développement sur les HPPD et les délires prolongés provoqués par les tryptamines.

Malaca *et al.* (116) ont publié une revue concernant les tryptamines psychédéliques. Ainsi, ils ont démontré que ces substances provoquent chez les consommateurs des hallucinations visuelles, auditives et même olfactives, mais aussi des troubles de la perception telle que des distorsions. Enfin, des cas de paranoïa ont été rapporté aux cours de cette revue. Cependant les auteurs ne font état d'aucun cas de HPPD ou de délires prolongés à la suite de la consommation de ces drogues.

La substance de cette famille sur laquelle on retrouve le plus de publication est la foxy, soit la 5-MeO-DIPT (figure 29). Wilson *et al.* (117) ont rapporté le cas d'un jeune homme de 23 ans ayant souffert d'hallucinations tactiles et de paranoïa après avoir ingéré une capsule. Les analyses ont montré que la capsule contenait de la Foxy. Auparavant, Meatherall et Sharma (118) présentaient la cas d'un jeune homme présentant des hallucination visuels et une incapacité à bouger ses membres à la suite de l'ingestion de foxy. Itokawa *et al.* (119) ont rapporté le cas d'une jeune femme ayant consommé un mélange de foxy et de 5-MeO-MIPT

(figure 30). Elle a par la suite présenté un phénomène de délire agité avec un comportement désorganisé, en jetant des objets à travers la pièce. A l'examen, la patiente ne répondait pas aux questions des médecins mais regardait autour d'elle en souriant, elle a aussi par moment présenter de l'écholalie (troubles du langage qui consiste à répéter de manière systématiques les derniers mots entendus(120)). Ikeda *et al.* (121) ont rapporté un cas de HPPD chez un homme de 35 ans n'ayant pas consommé de foxy durant les 5 mois précédents.

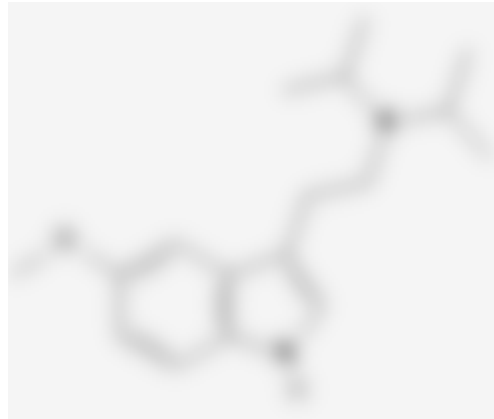


Figure 29 : Le 5-MeO-DIPT (122)

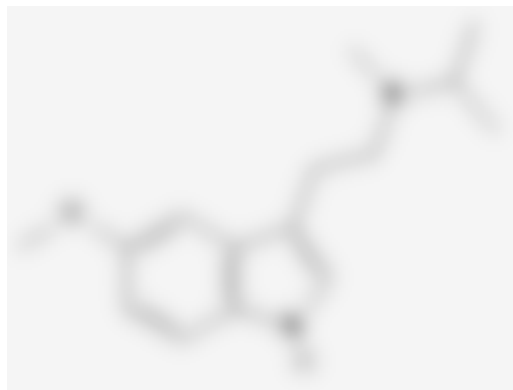


Figure 30 : Le 5-MeO-MIPT (123)

7.1.4 Les cathinones

Les cathinones sont des substances sympathomimétiques qui agissent sur les systèmes sérotoninergiques, dopaminergiques, et noradrénergiques. Les effets de ces substances sont de l'agitation, des convulsions ou encore dans certains cas des phénomènes de rhabdomyolyse.

Soares *et al.* (124) ont récemment publié une revue sur les cathinones. Au cours de leurs travaux, ils ont extrait l'ensemble des symptômes provoqués par les cathinones synthétiques. Ainsi, parmi cet ensemble, se retrouve les hallucinations et des distorsions de perceptions. De plus, les symptômes le plus souvent rapporté après l'utilisation de cathinones de synthèse sont : de l'agitation, de l'anxiété, des troubles cognitifs, des délires, des hallucinations visuelles et

auditives, des épisodes paranoïaques ou encore des psychoses. Ces phénomènes avaient aussi été relevés par Gonçalves *et al.* (125), Szily et Bitter (126) et Pieprzyca *et al.* (127), ces derniers ont aussi introduit le fait que les cathinones de synthèses pourraient produire des symptômes psychotiques similaires aux symptômes positifs rencontrés dans les cas de schizophrénie.

Ces substances se retrouvent le plus souvent sous l'appellation « sels de bain ». La suite va s'intéresser aux trois substances les plus connues qui sont la 3,4-methylenedioxypropylammonium, soit la MDPV, la 4-méthylmethcathinone, soit la méphédrone, et la 4-méthylephédrone, soit la méthylone.

La méphédrone est la cathinone de synthèse la plus répandue. Papaseit (128) ont repris un essai randomisé en double aveugle contre placebo concernant la méphédrone et la MDMA. Cet essai testait une dose orale de 200 mg de méphédrone et une dose orale de 100 mg de MDMA. Les effets psychoactifs révélés de cette dose de méphédrone des changements moyens de perception mais aucune hallucination ou de symptômes psychotiques. De plus, les résultats étaient similaires entre la méphédrone et la MDMA. Cependant, les auteurs relatent les effets déclarés par les consommateurs dans les conditions classiques d'utilisation. Parmi les effets déclarés, on retrouve des distorsions de la perception, comme dans les études en laboratoires, mais aussi des phénomènes d'anxiété, d'agressivité, de paranoïa, ou encore d'hallucination ou de psychoses. Les phénomènes de paranoïa seraient aussi présents durant la phase de redescende. Ces effets ont aussi été retrouvés par White (129), il rapporte les cas d'un individu ayant consommé de la méphédrone et ayant vécu une hallucination consistant à la perception de scorpions et de serpents essayant de le mordre ; ou encore le cas d'un individu ayant développé une paranoïa profonde et des hallucinations après avoir consommé de la méphédrone. De plus, la publication de Mead et Parrott (130) confirment ces phénomènes chez les individus consommant de la méphédrone.

Karila *et al.* (131) ont mené une revue de littérature, en 2018, concernant entre autres la MDPV. La lecture de cette revue nous apprend que la MDPV est une substance qui a été commercialisée dans le but de mimer les effets de la cocaïne. En effet, elle est capable de nous donner une sensation de diminution de fatigue, d'augmentation des capacités cognitives, ou encore d'augmenter notre sociabilité. Cependant, cette substance est aussi capable de provoquer des troubles psychotiques. Certains individus, ont vécu après leur consommation des épisodes de paranoïa, de délire de tachypsychie (c'est-à-dire une accélération anormale du rythme de la pensée), de désorganisation de la pensée, mais aussi de délires excités, des hallucinations ou des psychoses. Ces deux derniers symptômes pourraient être plus importants à la suite de la consommation de MDPV par rapport à la consommation de méphédrone. Diestelmann *et al.* (132) ou encore Szily et Bitter (126) mettent aussi en avant le fait que la MDPV est capable de produire des psychoses tel que des hallucinations ou encore de la paranoïa. De plus, d'après cette publication, il existe des cas de crise de panique ou des délires agités des suites de la consommation de MDPV. Enfin, les auteurs estiment que les symptômes psychotiques produits par cette substance entraînent des comportements violents et une agressivité accrue.

7.1.5 Les cannabinoïdes de synthèses (CS)

Les cannabinoïdes de synthèse agissent sur les récepteurs cannabinoïdes. Ce sont des agonistes des récepteurs CB1 et CB2, possédant une affinité, une activité, et un potentiel plus important que le THC. Cette liaison entraîne donc des tachycardies, de l'euphorie, ou encore des vomissements. (97)

Selon la revue de Alves *et al.* (133) les cannabinoïdes de synthèses représentent la majorité des NSP sur le marché. En effet, ils représentent environ 32 % des molécules disponibles. Les cannabinoïdes de synthèses se retrouvent sous différentes formes, par exemple, ils peuvent être pulvérisés sur un support végétal et ainsi être fumés, on les retrouve aussi sous forme de gélules ou de comprimés à ingérer, de poudre à inhaler mais aussi dans des liquides destinés à être utilisés dans des cigarettes électroniques. Cette dernière forme participe d'ailleurs à leur popularité notamment auprès des jeunes. De plus, il arrive que ces cannabinoïdes de synthèse soient vendus comme étant du CBD, substance de plus en plus consommée en tant qu'antidouleur, anxiolytiques, ou simplement pour obtenir les effets relaxants du cannabis sans les effets psychoactifs du THC. Or comme nous allons le voir, les effets des cannabinoïdes de synthèse sont semblables à ceux du THC mais pas à ceux du CBD. Les CS sont capables de déclencher des effets indésirables d'ordre psychiatrique, par exemple, dans certaines situations de consommation des phénomènes de psychoses tels que des hallucinations visuelles ou auditives, des délirs paranoïaques, ou encore des comportements et pensées désorganisés.

Les mêmes constatations sont retrouvées dans les revues de van Amsterdam *et al.* (134), Hermanns-Clausen *et al.* (135), et de Tait *et al.* (136). En effet, leurs travaux ont permis de mettre en évidence des effets hallucinogènes concernant les CS, mais aussi des phénomènes d'attaques de panique, ou encore de paranoïa. Ils mettent aussi en avant le fait que les CS pourraient exacerber des symptômes psychotiques préexistants chez les consommateurs, mais aussi précipiter une récurrence des psychoses induites par le cannabis, comme Every-Palmer (137) avait pu l'aborder. De plus, les auteurs considèrent que les risques sont plus importants avec les CS qu'avec le cannabis.

Yureva *et al.* (138) ont mené eux aussi une revue concernant les CS, ils font état de troubles psychotiques induits par les CS, sans cibler de molécules particulières. Ils abordent cependant un aspect inédit dans mes recherches, les effets psychotiques à long terme des CS. Par exemple, ils ont pu remarquer que les perturbations du réseau neuronal étaient semblables entre la schizophrénie et les psychoses induites par les CS. De plus, il se pourrait que les psychoses associées avec la consommation de CS puissent avoir un impact sur les problèmes de santé mentale à long terme.

Miliano *et al.* (96) font état des mêmes effets concernant les CS. Cependant, ils se sont aussi intéressés à l'un des CS les plus connus le JWH-018. Les données analysées par les auteurs concernant cette substance montrent que chez les individus, dits vulnérables, sa consommation pourrait provoquer des psychoses, notamment des attaques de paniques, des délirs

paranoïaques, ou encore des hallucinations. Comparé au THC, l'incidence de ces symptômes est plus importante avec le JWH-018.

Castaneto *et al.* (139) ont mené une revue de littérature concernant les CS. Ils ont ainsi pu mettre en évidence plusieurs choses. Tout d'abord, les CS seraient pour eux aussi responsable de phénomènes d'anxiété et de psychoses. Ensuite, ils ont pu trouver des études contrôlées en laboratoires concernant les effets des CS. Ils présentent notamment une étude consistant à observer les effets de cocktails de JWH-018 et JWH-073 à différents dosages. Cette étude a mis en évidence des cas de changement d'humeurs, des altérations de perceptions, chez 5 des 6 sujets, mais aussi des épisodes de paranoïa chez des 2 des 6 sujets. Une autre étude chez des individus sans historique de troubles psychotiques ou psychiatriques fait état de psychoses telles que de la paranoïa ou des troubles de la pensée après avoir fumées des CS. Les auteurs citent aussi le cas d'un homme souffrant de stress post traumatique et usages de plusieurs drogues ayant fait l'expérience de flashback immédiatement après avoir fumées des CS. Un autre individu possédant un historique de psychoses récurrentes, a développé de l'anxiété, un délire paranoïaque et a subi des hallucinations auditives après avoir fumé des CS, appelé Spice. Ces symptômes ont duré 2 semaines et ont nécessité une hospitalisation. Le patient a d'ailleurs déclaré des épisodes similaires d'exacerbation de ses psychoses après avoir consommé du cannabis. Ces deux derniers cas, du fait de l'historique des individus ne permettent pas d'assurer que les CS sont responsables des psychoses vécues, cependant il est fort probable que la consommation de CS en soit à l'origine. Les études précédentes en revanche montrent bien la capacité des CS, notamment le JWH-018 et le JWH-073, à provoqué divers troubles psychotiques chez les consommateurs.

Theunissen *et al.* (140) ont mené une étude concernant les effets psychoactifs du JWH-018. Pour ce faire, ils ont administré des doses de 75 µg/kg contre placebo durant 7 jours à 24 individus sans historique de maladie psychiatrique ou de dépendance aux drogues. Ils les ont ensuite soumis à plusieurs tests afin d'évaluer les effets de cette substance. Les effets psychoactifs qui ressortent de cette étude sont des sentiments paranoïaques, une altération de l'état mental, décrit comme un effet « Zombie » incluant des effets dissociatifs. Les consommateurs peuvent aussi souffrir d'hallucinations, de changements dans la perception, avec des phénomènes de déréalisation et de dépersonnalisation. Ce qu'il ressort également de cette étude, comme nous l'avons vu dans d'autre publication, est le potentiel plus important du JWH-018 par rapport au Cannabis. Les auteurs justifient ce delta de puissance par le fait que le JWH-018, mais aussi la plupart des autres CS, soient des agonistes complets des récepteur CB1 à la différence du THC qui est un agoniste partiel. De plus, il faut se rappeler que le CBD, présent dans le cannabis mais absent des CS, joue un rôle de protecteurs vis-à-vis du THC.

De la même façon que pour les autres familles de substance constituant les NSP, les données disponibles sont assez maigres concernant les CS. Cependant, elles nous permettent tout de même d'établir quelques faits. Premièrement, les CS sont à l'origine chez certains consommateurs de troubles psychotiques transitoires plus ou moins importants, tels que des hallucinations, des crises de paniques, des délires paranoïaques, des désorganisations de la pensée et du comportement, ou encore des phénomènes de dépersonnalisation et de

déréalisation. De plus, ces substances semblent responsables d'exacerbation des symptômes psychotiques préexistants chez certains consommateurs. Enfin, il a été constaté des similitudes entre les perturbations neuronales entre les cas de schizophrénie et de psychoses induites par les CS ; il existe même des pistes concernant une installation dans le temps des psychoses induites par les CS qui pourraient conduire à une schizophrénie chronique.

En conclusion, les NSP sont une famille de substances très variée et en perpétuelle évolution. Le nombre de substance progresse très régulièrement, cette stratégie permet aux revendeurs d'échapper aux réglementations et aux consommateurs d'échapper aux contrôles anti-stupéfiant. L'inconvénient est que nous ne connaissons qu'une infime partie des substances qui circulent sur le marché, il n'est d'ailleurs pas rare que le consommateur lui-même ne sache pas qu'elle substance il ingère. De ce fait il est difficile d'être exhaustif, et il faut se concentrer sur les substances dont la littérature est suffisante. Cela étant, puisque chaque substance possède des mécanismes d'actions semblable dans chaque sous-famille, nous pouvons extrapoler les conclusions à la famille en général. De ce fait, au-delà des effets recherchés en ingérant des NSP, il existe un risque d'apparition de troubles psychotiques. L'ensemble des sous-familles ont en commun de provoqué des troubles transitoires, tels que des hallucinations, des délires paranoïaques, ou encore des phénomènes de dépersonnalisation ou de réalisation. Il existe aussi des cas de troubles persistant des suites de la consommation de tryptamines ou de cannabinoïdes. Ces derniers partagent avec les pipérazines la capacité à exacerber les symptômes psychotiques préexistants chez certains consommateurs.

Plus que sur les autres parties de ma thèse, j'ai conscience de ne pas être exhaustifs concernant ces substances. En effet, ces substances ne sont entrées en circulation que relativement récemment et il existe un turnover très important les concernant. Ceci fait que nous ne connaissons qu'une infime partie des substances qui peuvent circuler sur les marchés, mais aussi qu'il n'existe que très peu de données scientifiques disponibles.

8 Conclusion

Comme il a été démontré, les troubles psychotiques, sans prendre en compte la consommation de substances, sont un domaine très complexe. Il existe 6 grands items de ces troubles que sont les délires, les hallucinations, la désorganisation des pensées et du comportement moteurs, les symptômes négatifs et les troubles induits par les substances et les médicaments. Ces items correspondent finalement aux grands symptômes retrouvés dans diverses maladies psychotiques, tel que la schizophrénie pour ne citer que celle-ci.

Les diverses drogues sont très répandues dans notre société. Leur marché représente une réelle économie parallèle. A l'échelle mondiale, le trafic de stupéfiant représente 250 milliards de dollars et 4,2 milliards d'euros en France en 2020 (141). Comme démontré plus tôt, la prévalence de personnes ayant consommées une ou plusieurs substances est très importante. En tant que pharmaciens nous serons tous, sauf exception, confronté à un patient ayant consommé ou consommant, ou ayant un proche ayant consommé ou consommant. La thèse est orientée sur les troubles psychotiques induits par ces substances, cependant leurs effets sur la santé sont bien plus divers et mériteraient tout autant que l'on s'y intéresse.

Le cannabis est la drogue la plus consommée et la plus répandue. C'est donc la substance qui doit être la mieux connue parmi les substances étudiées. Le cannabis est consommé pour sa capacité à induire un effet de détente, de bien-être, ou de l'euphorie, une désinhibition sociale et une augmentation des perceptions sensorielles. Cependant, il existe aussi une panoplie d'effets indésirables comme une diminution de la capacité de concentration, des problématiques de toux, ou encore des effets cardiaques tel que des hypertensions artérielles avec ou sans palpitation ou à l'inverse des hypotensions orthostatiques. De plus, la consommation de cannabis peut entraîner des somnolences, une altération de la mémoire immédiate, une diminution de la vigilance et un ralentissement des réflexes. Les effets psychotiques induits par le cannabis sont donc, comme il a été démontré au cours du développement, une réalité. Ceux-ci sont d'ailleurs médiés selon une relation dose-réponse, en effet la prévalence de survenu de troubles psychotiques est fonction de la quantité consommé et/ou la durée de la période de consommation. Tout d'abord, il est possible de mettre en évidence trois types de troubles en fonction de leurs durées, tout d'abord les intoxications cannabiques, qui sont les troubles les plus fugaces, ensuite les psychoses induites par le cannabis, qui sont des troubles pouvant persister jusqu'à 3 mois, enfin si ces troubles persistent au-delà de trois mois, le patient est déclaré schizophrène. Si l'on détaille les effets des deux substances majeures du cannabis, soit le THC et le CBD, il est observé que les deux substances, consommées individuellement sont à l'origine de troubles psychotiques, cependant, à l'inverse du THC, le CBD nécessite de forte concentration, et il semblerait que ce dernier possède un effet potentialisant du THC lorsqu'il y est associé à faible dose, tandis qu'il serait protecteur vis-à-vis du THC lorsqu'il y est associé à forte dose. Ce dernier élément m'amène naturellement à m'interroger sur l'évolution de la dangerosité du cannabis, c'est-à-dire, que l'on observe sur le marché une sélection des différents plants de cannabis en fonction de leurs concentrations en THC, les revendeurs cherchent à vendre du cannabis de plus en plus dosé en THC. Or ceci pose le problème de risque de survenue de troubles psychotiques induits par le cannabis de plus en plus probable.

Le schéma n'est cependant pas si simple. En effet, il y a d'autres facteurs qui semblent rentrer en compte dans la survenue de troubles psychotiques. L'âge de la première

consommation semble avoir une importance particulière. La consommation chez l'adolescent semble provoquer des effets irrémédiables au niveau du système nerveux central et augmenter les risques de survenue de troubles psychotiques plus la consommation se fait jeune. De plus, il existerait une composante génétique qui expliquerait la survenue de troubles psychotiques. J'ai d'ailleurs pu lire dans une publication que la consommation de cannabis ne serait pas responsable de troubles psychotiques seul, ces troubles seraient conditionnés à une prédisposition génétique.

Pour conclure sur cette substance, il est indéniable que les troubles psychotiques sont une réalité à la suite de la consommation de cannabis. Cependant, tout consommateur ne sera pas forcément confronté à ces symptômes. Il est surtout important en tant que pharmacien de mettre l'accent sur le fait que la consommation de cannabis à l'adolescence est le danger le plus important, surtout que le cannabis semble être consommé de plus en plus jeune.

La cocaïne est elle aussi une drogue très populaire, qui séduit de plus en plus de consommateur. Elle est souvent prisée pour son effet dynamisant. Cependant, en plus d'être une drogue extrêmement addictive du fait de son effet sur la libération de dopamine dans le système nerveux central, les consommateurs sont susceptibles d'être victimes de troubles psychotiques, ces derniers peuvent être d'une durée variable. Les troubles entraînés sont des troubles du comportement, des troubles dissociatifs, comme des dépersonnalisations ou des déréalisations, des épisodes de paranoïa, des délires de persécution ou de grandeurs et enfin des hallucinations. Il semblerait que tout le monde ne présente pas le même risque de développer des troubles psychotiques à la suite de la consommation de cocaïne, en effet certaines études montrent que les individus souffrant d'hyperactivité avec déficit de l'attention seraient plus susceptibles de développer des troubles psychotiques, de plus il existerait, comme pour le cannabis une composante génétiques. Ces troubles psychotiques sont donc bien une réalité, cependant ces troubles semblent ne pas devenir chroniques.

Enfin, les risques de psychoses à la suite de la consommation de crack n'ont pas été abordé au cours de la thèse. Le crack est pourtant un réel problème de santé publique, mais le fait de sa récente mise en avant fait que la littérature disponible ne serait pas suffisante en quantité ou qualité pour pouvoir avoir des conclusions solides. Il serait cependant, dans quelques années, intéressant de se pencher sur les effets de cette substance sur la santé psychique des consommateurs.

La consommation de méthamphétamine peut elle aussi être à l'origine de troubles psychotiques. Ces troubles sont comme pour les autres substances des délires, notamment paranoïaques ou encore des hallucinations. Ces troubles peuvent dans certains cas être transitoire et dans d'autres être persistant et mener à des troubles psychotiques chroniques. La prévalence de ces troubles est médiée par une relation dose-réponse, cependant cette relation semble dérisoire par rapport à la fréquence et la durée de consommation. En effets ces deux éléments semblent être les deux facteurs de risque majeur concernant l'apparition des troubles psychotiques. De même, il est avancé le fait que plus les consommations sont répétées dans le temps plus le risque de voir les troubles psychotiques devenir persistant est important. Il existerait un réel risque de développer une schizophrénie ou des troubles schizotypiques après

avoir consommé de la méthamphétamine. De plus, il existe des phénomènes de flashback, c'est-à-dire de récurrence des délires sans consommation de méthamphétamine, probablement déclenchés par des épisodes de stress. Ceci pourrait s'expliquer par des dégâts permanents provoqués par la méthamphétamine sur le système dopaminergique.

La MDMA, est une des amphétamines la plus consommée. C'est une drogue très populaire dans les soirées ou les festivals. Cependant, ses effets psychotiques sont importants. Tout d'abord ses effets peuvent être transitoires mais peuvent surtout devenir chronique en cas d'utilisation de fortes doses ou d'utilisations répétées dans le temps. Le spectre de ses effets psychotiques est assez large, on y retrouve des délires de référence, de persécution ou encore des délires paranoïaques, mais aussi des phénomènes de déréalisation, avec ou sans altération dans la perception du temps, des perceptions visuelles, auditives ou tactiles ou encore des hallucinations. Lorsque ces troubles deviennent chroniques, il a été relevé notamment des paranoïas chroniques, mais aussi des hallucinations et des flashbacks. Certaines publications évoquent aussi des symptômes schizoïdes.

Le LSD est par destination une drogue provoquant des troubles psychotiques. Découverte par hasard par Hofmann, c'est d'ailleurs lui qui sera le premier à tester ses effets. Le LSD est donc consommé pour sa capacité à provoquer des troubles psychotiques tels que des hallucinations. Dans son panel d'effets sont retrouvés des hallucinations, principalement visuelles, des phénomènes de déréalisation et de dépersonnalisation, mais aussi divers délires. De ce fait, le but a été de se questionner sur ses effets psychotiques à long terme. Il semblerait qu'ils soient très limités. Ces troubles rémanents ou récurrents se retrouvent sous l'appellation de HPPD (Hallucinogen Persisting Perception Disorder), divisés en deux groupes les HPPD I sont fugaces et se composent principalement de flashbacks et les HPPD II sont des troubles actifs irréversible ou réversible très lentement. Il n'existe que très peu de référence concernant les HPPD II, il semblerait que le LSD soit responsable en grande partie que de HPPD I. Une partie de la communauté scientifique semble d'ailleurs considéré le LSD comme une piste possible pour traiter certains troubles psychiatriques.

Enfin des substances plus récentes de par leurs apparitions et leurs utilisations ont été abordées au cours de la thèse. Les nouvelles substances psychoactives sont une famille de molécules de synthèses censées mimer les effets des drogues dites « traditionnels ». Les avantages avancés par les revendeurs sont premièrement le fait que ces substances ne sont bien souvent pas illégales du fait de leurs arrivées récentes sur le marché, mais aussi souvent moins cher. En plus de remplacer de façon claire les substances traditionnels, elles peuvent les remplacer, sans que le consommateur ne soit au courant, ceci pose un réel problème lorsque la consommation entraîne une prise en charge médicale, puisque les soignants ne peuvent pas savoir de façon sûre ce que le patient a consommé. A ceci, s'ajoute le fait que les NSP soient en perpétuelle évolution, en effet, chaque semaine de nouvelles substances sont créées et mises en circulation, de cette façon les revendeurs s'assurent que les institutions en charge de leurs surveillances ne puissent pas suivre le rythme afin de les classer comme stupéfiants et ainsi les rendre illégales.

Cette famille a été traitée en fonction de leurs classes pharmacologiques. On retrouve premièrement les phénéthylamines. Ces molécules sont des agonistes des SERT mais aussi des inhibiteurs de la recapture des monoamines. Cette sous-famille de NSP est très vaste, comme la figure 26 le montre. La thèse s'est concentrée sur le groupe des 2C qui semble être le plus répandu. Les molécules du groupe des 2C sont à l'origine chez les consommateurs, d'hallucinations, d'exacerbations des perceptions tactiles, visuelles, auditives ou encore olfactives, mais aussi de délires excités, de dépersonnalisations ou encore de délires paranoïaques. Ces effets semblent dépendre d'une relation dose-réponse, de ce fait plus la dose est importante plus les effets semblent être sévères, un des chercheurs ayant déclaré avoir vécu des hallucinations très désagréables, où une voix lui parlait de ses pires peurs. Ensuite on retrouve les pipérazines dont les substances les plus courantes sont le BZP et le TFMPP. Les pipérazines ont été mises sur le marché afin de remplacer la MDMA. Leurs effets sont semblables aux amphétamines, cependant, dans certains cas de consommation il a été constaté des phénomènes d'hallucinations, de psychoses, notamment paranoïdes, et des épisodes de dépersonnalisation et de déréalisation. De plus, il semblerait que ces substances exacerbent les symptômes positifs des maladies mentales préexistantes chez les consommateurs. Les tryptamines sont une famille très large de substances. Ce sont des agonistes des SERT2A et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. Ces molécules sont consommées pour leurs propriétés hallucinogènes, on retrouve donc dans la littérature, plusieurs cas d'hallucinations, qu'elles soient auditives, visuelles ou olfactives. Néanmoins d'autres troubles psychotiques tels que des HPPD, des délires prolongés, agités, ou encore des épisodes paranoïaques ont pu être remarqués. Comme la plupart des autres substances, les cathinones agissent sur les systèmes sérotoninergiques, dopaminergiques et noradrénergiques. Les études citées montrent que la famille des cathinones est à l'origine de troubles psychotiques chez les usagers de ces drogues. En effet, on retrouve des épisodes d'hallucinations, de distorsions des perceptions, mais aussi des délires, des épisodes paranoïaques, ou encore des désorganisations de la pensée. Concernant ce groupe, il n'a pas été retrouvé de notions de relations doses réponse ou de passage à l'état chronique des troubles psychotiques. Enfin, les cannabinoïdes de synthèses sont certainement la famille de NSP la plus importante à appréhender. En effet, ils sont souvent assimilés au cannabis, et de ce fait souvent consommés en pensant que ce sont les mêmes choses. De plus, la démocratisation du CBD peut là aussi entraîner un amalgame entre ces différentes substances. Or comme il a été expliqué auparavant, les CS ne sont que des substances sensées mimer les effets du THC mais en aucun cas ceux du CBD. Les CS sont donc des agonistes des récepteurs CB1 et CB2, cette liaison entraîne un panel d'effet assez large telle que des tachycardies, des vomissements, mais surtout ce qui nous intéresse ici des troubles psychotiques. Dans la littérature sont retrouvés des hallucinations, des délires paranoïaques, des désorganisations du comportement et de la pensée. Il existe aussi des exacerbations des symptômes psychotiques préexistants, ou encore une précipitation des récurrences des psychoses induites par le cannabis. Il semble aussi que la consommation de CS puisse entraîner des psychoses à long terme et notamment de la schizophrénie, ceci reste pour le moment des postulats mais il est possible qu'à l'avenir ceci soit corroboré par des études plus poussées.

La consommation de drogues est finalement un vrai problème de santé publique. En effets, le nombre de substances disponibles est en réelle croissance et la consommation de plus

ne plus banaliser. Or comme nous l'avons vu, certaines substances peuvent causer des effets psychotiques important transitoire ou persistant. De plus, ces troubles psychotiques peuvent eux aussi à l'origine de situation dangereuse pour le consommateur ou son entourage, tel que des actes violants, des accidents ou encore des suicides.

Bibliographie

1. Observatoire européen des drogues et des toxicomanies. Rapport européen sur les drogues 2018 : tendances et évolutions [Internet]. [cité 6 sept 2023]. Disponible sur: <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/EDR2018-FR.pdf>
2. OFDT (Observatoire français des drogues et des tendances addictives). Drogues, chiffres clés [Internet]. [cité 6 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/drogues-et-addictions-chiffres-cles/drogues-chiffres-cles-8eme-edition-2019/>
3. OFDT (Observatoire français des drogues et des tendances addictives). MDMA/Ecstasy [Internet]. [cité 24 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/ecstasy-et-amphetamine>
4. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Cannabis à usage médical [Internet]. [cité 8 déc 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical>
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Etats-Unis, Washington: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
6. Wikimedia Commons. Fig. 1 : Kytka cannabis sativa [Internet]. 2010 [cité 1 juin 2023]. Disponible sur: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cannabis_sativa_plant_\(7\).JPG](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cannabis_sativa_plant_(7).JPG)
7. Dume R, Lammers E. Demystifying Cannabis: A Review of Its Pharmacology, Use in Pain, and Safety Concerns. *Orthop Nurs.* juill 2020;39(4):264-7.
8. PubChem. Dronabinol [Internet]. [cité 1 juin 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16078>
9. PubChem. Cannabidiol [Internet]. [cité 1 juin 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/644019>
10. Drogues Info Service. Le dico des drogues : Cannabis. [Internet]. [cité 27 mars 2021] Disponible sur: <https://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Le-dico-des-drogues/Cannabis>
11. Blecha L, Benyamina A. Cannabis et troubles psychotiques. *Inf Psychiatr.* sept 2009;85:641-5.
12. Moore THM, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TRE, Jones PB, Burke M, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *The Lancet.* juill 2007;370:319-28.
13. Pearson NT, Berry JH. Cannabis and Psychosis Through the Lens of DSM-5. *Int J Environ Res Public Health.* oct 2019;16(21):4149.
14. Karila L, Roux P, Rolland B, Benyamina A, Reynaud M, Lançon C. Acute and Long-Term Effects of Cannabis Use: A Review. *Curr Pharm Des.* janv 2014;20:4112-8.
15. Lowe DJE, Sasiadek JD, Coles AS, George TP. Cannabis and mental illness: a review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* févr 2019;269(1):107-20.

16. Hasan A, von Keller R, Friemel CM, Hall W, Schneider M, Koethe D, et al. Cannabis use and psychosis: a review of reviews. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* juin 2020;270(4):403-12.
17. Deng H, Verrico CD, Kosten TR, Nielsen DA. Psychosis and synthetic cannabinoids. *Psychiatry Res.* oct 2018;268:400-12.
18. Gage SH. Cannabis and psychosis: triangulating the evidence. *Lancet Psychiatry.* mai 2019;6(5):364-5.
19. Di Forti M, Quattrone D, Freeman TP, Tripoli G, Gayer-Anderson C, Quigley H, et al. The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. *Lancet Psychiatry.* mai 2019;6(5):427-36.
20. Ortiz-Medina MB, Perea M, Torales J, Ventriglio A, Vitrani G, Aguilar L, et al. Cannabis consumption and psychosis or schizophrenia development. *Int J Soc Psychiatry.* nov 2018;64(7):690-704.
21. Shah D, Chand P, Bandawar M, Benegal V, Murthy P. Cannabis induced psychosis and subsequent psychiatric disorders. *Asian J Psychiatr.* déc 2017;30:180-4.
22. Libuy N, de Angel V, Ibáñez C, Murray RM, Mundt AP. The relative prevalence of schizophrenia among cannabis and cocaine users attending addiction services. *Schizophr Res.* avr 2018;194:13-7.
23. van Heugten-Van der Kloet D, Giesbrecht T, van Wel J, Bosker WM, Kuypers KP, Theunissen EL, et al. MDMA, cannabis, and cocaine produce acute dissociative symptoms. *Psychiatry Res.* août 2015;228(3):907-12.
24. Solowij N, Broyd S, Greenwood L marie, van Hell H, Martelozzo D, Rueb K, et al. A randomised controlled trial of vaporised Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol alone and in combination in frequent and infrequent cannabis users: acute intoxication effects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* févr 2019;269(1):17-35.
25. UniProt. Taxonomy - *Erythroxylum coca* (species) [Internet]. [cité 9 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.uniprot.org/taxonomy/289672>
26. PubChem. Cocaine [Internet]. [cité 9 juin 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/446220>
27. Drake LR, Scott PJH. DARK Classics in Chemical Neuroscience: Cocaine. *ACS Chem Neurosci.* oct 2018;9(10):2358-72.
28. Drogues Info Service. Le dico des drogues : Cocaïne. [Internet]. [cité 4 juill 2021] Disponible sur: <https://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Le-dico-des-drogues/Cocaine>
29. Trape S, Charles-Nicolas A, Jehel L, Lacoste J. Early Cannabis Use Is Associated With Severity of Cocaine-Induced Psychosis Among Cocaine Smokers in Martinique, French West Indies. *J Addict Med.* janv 2014;8(1):33-9.

30. Tang Y, Martin NL, Cotes RO. Cocaine-Induced Psychotic Disorders: Presentation, Mechanism, and Management. *J Dual Diagn.* avr 2014;10(2):98-106.
31. Sabe M, Zhao N, Kaiser S. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of cocaine-induced psychosis in cocaine users. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* juill 2021;109:110263.
32. Vorspan F, Brousse G, Bloch V, Bellais L, Romo L, Guillem E, et al. Cocaine-induced psychotic symptoms in French cocaine addicts. *Psychiatry Res.* déc 2012;200(2-3):1074-6.
33. Karsinti E, Labaeye M, Piani K, Fortias M, Brousse G, Bloch V, et al. Network analysis of psychotic manifestations among cocaine users. *J Psychiatr Res.* nov 2020;130:300-5.
34. Kalayasiri R, Gelernter J, Farrer L, Weiss R, Brady K, Gueorguieva R, et al. Adolescent cannabis use increases risk for cocaine-induced paranoia. *Drug Alcohol Depend.* mars 2010;107(2-3):196-201.
35. PubChem. Methamphetamine [Internet]. [cité 23 juin 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10836>
36. Abbruscato TJ, Trippier PC. DARK Classics in Chemical Neuroscience: Methamphetamine. *ACS Chem Neurosci.* oct 2018;9(10):2373-8.
37. Courtney KE, Ray LA. Methamphetamine: An update on epidemiology, pharmacology, clinical phenomenology, and treatment literature. *Drug Alcohol Depend.* oct 2014;143:11-21.
38. Lecomte T, Dumais A, Dugré JR, Potvin S. The prevalence of substance-induced psychotic disorder in methamphetamine misusers: A meta-analysis. *Psychiatry Res.* oct 2018;268:189-92.
39. Lecomte T, Mueser KT, MacEwan W, Thornton AE, Buchanan T, Bouchard V, et al. Predictors of Persistent Psychotic Symptoms in Persons With Methamphetamine Abuse Receiving Psychiatric Treatment. *J Nerv Ment Dis.* déc 2013;201(12):1085-9.
40. Yui K, Ikemoto S, Goto K. Factors for Susceptibility to Episode Recurrence in Spontaneous Recurrence of Methamphetamine Psychosis. *Ann N Y Acad Sci.* janv 2006;965(1):292-304.
41. Mikami T, Naruse N, Fukura Y, Ohkubo H, Ohkubo T, Matsuura M, et al. Determining vulnerability to schizophrenia in methamphetamine psychosis using exploratory eye movements. *Psychiatry Clin Neurosci.* août 2003;57(4):433-40.
42. Lamyai W, Pono K, Indrakamhaeng D, Saengsin A, Songhong N, Khuwuthyakorn P, et al. Risks of psychosis in methamphetamine users: cross-sectional study in Thailand. *BMJ Open.* oct 2019;9(10):e032711.
43. Sanchez-Ramos J. Neurologic Complications of Psychomotor Stimulant Abuse. *Int Rev Neurobiol.* 2015;120:131-60.

44. Gan H, Zhao Y, Jiang H, Zhu Y, Chen T, Tan H, et al. A Research of Methamphetamine Induced Psychosis in 1,430 Individuals With Methamphetamine Use Disorder: Clinical Features and Possible Risk Factors. *Front Psychiatry*. nov 2018;9:551.
45. Arunogiri S, Foulds JA, McKetin R, Lubman DI. A systematic review of risk factors for methamphetamine-associated psychosis. *Aust N Z J Psychiatry*. juin 2018;52(6):514-29.
46. Harro J. Neuropsychiatric Adverse Effects of Amphetamine and Methamphetamine. *Int Rev Neurobiol*. 2015;120:179-204.
47. Sato M, Numachi Y, Hamamura T. Relapse of paranoid psychotic state in methamphetamine model of schizophrenia. *Schizophr Bull*. janv 1992;18(1):115-22.
48. Yui K, Goto K, Ikemoto S, Nishijima K, Yoshino T, Ishiguro T. Susceptibility to subsequent episodes of spontaneous recurrence of methamphetamine psychosis. *Drug Alcohol Depend*. déc 2001;64:133-42.
49. Glasner-Edwards S, Mooney LJ. Methamphetamine Psychosis: Epidemiology and Management. *CNS Drugs*. déc 2014;28(12):1115-26.
50. PubChem. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine [Internet]. [cité 23 juin 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1615>
51. Dunlap LE, Andrews AM, Olson DE. Dark Classics in Chemical Neuroscience: 3,4-Methylenedioxymethamphetamine. *ACS Chem Neurosci*. oct 2018;9(10):2408-27.
52. El-Mallakh RS, Abraham HD. MDMA (Ecstasy). *Ann Clin Psychiatry*. janv 2007;19(1):45-52.
53. Dodd S, F. Carvalho A, Puri BK, Maes M, Bortolasci CC, Morris G, et al. Trace Amine-Associated Receptor 1 (TAAR1): A new drug target for psychiatry? *Neurosci Biobehav Rev*. janv 2021;120:537-41.
54. Nair PC, Chalker JM, McKinnon RA, Langmead CJ, Gregory KJ, Bastiampillai T. Trace Amine-Associated Receptor 1 (TAAR1): Molecular and Clinical Insights for the Treatment of Schizophrenia and Related Comorbidities. *ACS Pharmacol Transl Sci*. mars 2022;5(3):183-8.
55. PsychoActif. Ecstasy-MDMA, la première fois [Internet]. [cité 16 mars 2021]. Disponible sur: https://www.psychoactif.org/psychowiki/index.php?title=Ecstasy-MDMA,_la_premi%C3%A8re_fois
56. Vaiva G, Boss V, Bailly D, Thomas P, Lestavel P, Goudemand M. An “Accidental” Acute Psychosis with Ecstasy Use. *J. Psychoact. Drugs*. mars 2001;33(1):95-8.
57. Baylen CA, Rosenberg H. A review of the acute subjective effects of MDMA/ecstasy. *Addiction*. juill 2006;101(7):933-47.
58. Karlsen SN, Spigset O, Slørdal L. The Dark Side of Ecstasy: Neuropsychiatric Symptoms after Exposure to 3,4-Methylenedioxymethamphetamine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. nov 2007;102(1):15-24.

59. Montoya AG, Sorrentino R, Lukas SE, Price BH. Long-Term Neuropsychiatric Consequences of « Ecstasy » (MDMA): A Review. *Harv Rev Psychiatry*. juill 2002;10(4):212-20.
60. Morgan MJ. Ecstasy (MDMA): a review of its possible persistent psychological effects. *Psychopharmacology (Berl)*. oct 2000;152(3):230-48.
61. Nichols DE. Dark Classics in Chemical Neuroscience: Lysergic Acid Diethylamide (LSD). *ACS Chem Neurosci*. oct 2018;9(10):2331-43.
62. PubChem. Lysergide [Internet]. [cité 15 août 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5761>
63. Liechti ME. Modern Clinical Research on LSD. *Neuropsychopharmacology*. oct 2017;42(11):2114-27.
64. Gregorio DD, Comai S, Posa L, Gobbi G. d-Lysergic Acid Diethylamide (LSD) as a Model of Psychosis: Mechanism of Action and Pharmacology. *Int J Mol Sci*. nov 2016;17:20.
65. Drogues Info Service. Le dico des drogues : LSD. [Internet]. [cité 4 mars 2021] Disponible sur: <https://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Le-dico-des-drogues/LSD>
66. Carhart-Harris RL, Kaelen M, Bolstridge M, Williams TM, Williams LT, Underwood R, et al. The paradoxical psychological effects of lysergic acid diethylamide (LSD). *Psychol Med*. mai 2016;46(7):1379-90.
67. Martinotti G, Santacrose R, Pettorruso M, Montemitro C, Spano M, Lorusso M, et al. Hallucinogen Persisting Perception Disorder: Etiology, Clinical Features, and Therapeutic Perspectives. *Brain Sci*. mars 2018;8(3):47.
68. Lerner AG, Goodman C, Rudinski D, Lev-Ran S. LSD Flashbacks – The Appearance of New Visual Imagery Not Experienced During Initial Intoxication: Two Case Reports. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2014;51(4):307-9.
69. Stoller A, Dolder PC, Bodmer M, Hammann F, Rentsch KM, Exadaktylos AK, et al. Mistaking 2C-P for 2C-B: What a Difference a Letter Makes. *J Anal Toxicol*. janv 2017;41(1):77-9.
70. Gilani F. Novel psychoactive substances: the rising wave of ‘legal highs’. *Br J Gen Pract*. janv 2016;66(642):8-9.
71. Liechti M. Novel psychoactive substances (designer drugs): overview and pharmacology of modulators of monoamine signaling. *Swiss Med Wkly*. janv 2015;145:w14043.
72. Krabseth HM, Tuv SS, Strand MC, Karinen RA, Wiik E, Vevelstad MS, et al. Novel psychoactive substances. *Tidsskr Den Nor Laegeforening Tidsskr Prakt Med Ny Raekke*. mai 2016;136(8):714-7.
73. Rivera JV, Vance EG, Rushton WF, Arnold JK. Novel Psychoactive Substances and Trends of Abuse. *Crit Care Nurs Q*. oct 2017;40(4):374-82.

74. PubChem. Phenethylamine [Internet]. [cité 15 août 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1001>
75. PubChem. Cathinone [Internet]. [cité 15 août 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/62258>
76. PubChem. Mephedrone [Internet]. [cité 15 août 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/45266826>
77. PubChem. Methylenedioxypropylone [Internet]. [cité 15 août 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/20111961>
78. PubChem. Psilocin [Internet]. [cité 15 août 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4980>
79. PubChem. Psilocybine [Internet]. [cité 15 août 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10624>
80. PubChem. Dimethyltryptamine [Internet]. [cité 15 août 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6089>
81. PubChem. Piperazine [Internet]. [cité 15 août 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4837>
82. PubChem. 3,4-Dichloro-N-[[1-(diméthylamino)cyclohexyl]méthyl]benzamide [Internet]. [cité 15 août 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/187760>
83. UNODC (United Nations Office on Drugs and Crime). World Drug Report 2017 [Internet]. [cité 11 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.unodc.org/wdr2017/>
84. UNODC (United Nations Office on Drugs and Crime). World Drug Report 2018 [Internet]. [cité 11 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.unodc.org/wdr2018/>
85. UNODC (United Nations Office on Drugs and Crime). World Drug Report 2019 [Internet]. [cité 11 sept 2023]. Disponible sur: [//wdr.unodc.org/wdr2019/en/index.html](https://wdr.unodc.org/wdr2019/en/index.html)
86. UNODC (United Nations Office on Drugs and Crime). World Drug Report 2020 [Internet]. [cité 11 sept 2023]. Disponible sur: [//wdr.unodc.org/wdr2020/en/index2020.html](https://wdr.unodc.org/wdr2020/en/index2020.html)
87. UNODC (United Nations Office on Drugs and Crime). World Drug Report 2021 [Internet]. [cité 11 sept 2023]. Disponible sur: [//www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/wdr2021.html](https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/wdr2021.html)
88. PubChem. Alpha-Pyrrolidinovalerophenone [Internet]. [cité 15 août 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11148955>
89. PubChem. Methylone [Internet]. [cité 15 août 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/45789647>
90. PubChem. 1-Pentyl-3-(1-naphthoyl)indole [Internet]. [cité 15 août 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10382701>

91. PubChem. N-(1-Adamantyl)-1-(5-fluoropentyl)-1H-indazole-3-carboxamide [Internet]. [cité 15 août 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/71711119>
92. PubChem. (1-(5-Fluoropentyl)-1H-indol-3-yl)(naphthalen-1-yl)methanone [Internet]. [cité 15 août 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/53393997>
93. PubChem. p-Methoxymethamphetamine [Internet]. [cité 15 août 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/90766>
94. PubChem. Ketamine [Internet]. [cité 15 août 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3821>
95. PubChem. 25I-NBOMe [Internet]. [cité 15 août 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10251906>
96. Miliano C, Serpelloni G, Rimondo C, Mereu M, Marti M, De Luca MA. Neuropharmacology of New Psychoactive Substances (NPS): Focus on the Rewarding and Reinforcing Properties of Cannabimimetics and Amphetamine-Like Stimulants. *Front Neurosci.* avr 2016;10(153):21.
97. Hill SL, Thomas SHL. Clinical toxicology of newer recreational drugs. *Clin Toxicol.* oct 2011;49(8):705-19.
98. Dean BV, Stellpflug SJ, Burnett AM, Engebretsen KM. 2C or Not 2C: Phenethylamine Designer Drug Review. *J Med Toxicol.* juin 2013;9(2):172-8.
99. Rickli A, Luethi D, Reinisch J, Buchy D, Hoener MC, Liechti ME. Receptor interaction profiles of novel N-2-methoxybenzyl (NBOMe) derivatives of 2,5-dimethoxy-substituted phenethylamines (2C drugs). *Neuropharmacology.* déc 2015;99:546-53.
100. Kyriakou C, Marinelli E, Frati P, Santurro A, Afxentiou M, Zaami S, et al. NBOMe: new potent hallucinogens – pharmacology, analytical methods, toxicities, fatalities: a review. *Eur Rev Medicaland Pharmacol Sci.* sept 2015;19:3270-81.
101. Gee P, Gilbert M, Richardson S, Moore G, Paterson S, Graham P. Toxicity from the recreational use of 1-benzylpiperazine. *Clin Toxicol.* janv 2008;46(9):802-7.
102. Cohen BMZ, Butler R. BZP-party pills: A review of research on benzylpiperazine as a recreational drug. *Int J Drug Policy.* mars 2011;22(2):95-101.
103. Bye C, Munro-Faure AD, Peck AW, Young PA. A comparison of the effects of 1-benzylpiperazine and dexamphetamine on human performance tests. *Eur J Clin Pharmacol.* oct 1973;6(3):163-9.
104. Campbell H, Cline W, Evans M, Lloyd J, Peck AW. Comparison of the effects of dexamphetamine and 1-benzylpiperazine in former addicts. *Eur J Clin Pharmacol.* oct 1973;6(3):170-6.

105. Yeap CW, Bian CK, Abdullah AFL. A Review on Benzylpiperazine and Trifluoromethylphenylpiperazine: Origins, Effects, Prevalence and Legal Status. *Health Environ J.* 2010;1(2):38-50.
106. Monteiro MS, Bastos M de L, Guedes de Pinho P, Carvalho M. Update on 1-benzylpiperazine (BZP) party pills. *Arch Toxicol.* juin 2013;87(6):929-47.
107. Thompson I, Williams G, Caldwell B, Aldington S, Dickson S, Lucas N, et al. Randomised double-blind, placebo-controlled trial of the effects of the 'party pills' BZP/TFMPP alone and in combination with alcohol. *J Psychopharmacol (Oxf).* sept 2010;24(9):1299-308.
108. Lecompte Y, Roussel O, Perrin M. La 1-benzylpipérazine (BZP) et la 1-(3-trifluorométhylphényl)pipérazine (TFMPP) : émergence de deux substances donnant lieu à un usage abusif. *Ann Pharm Fr.* mars 2008;66(2):85-91.
109. Lin JC, Jan RK, Lee H, Jensen MA, Kydd RR, Russell BR. Determining the subjective and physiological effects of BZP combined with TFMPP in human males. *Psychopharmacology (Berl).* avr 2011;214(3):761-8.
110. The vaults of Erowis. Piperazines [Internet]. [cité 4 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.erowid.org/chemicals/piperazines/>
111. Wood DM, Button J, Lidder S, Ramsey J, Holt DW, Dargan PI. Dissociative and sympathomimetic toxicity associated with recreational use of 1-(3-trifluoromethylphenyl) piperazine (TFMPP) and 1-benzylpiperazine (BZP). *J Med Toxicol.* déc 2008;4(4):254-7.
112. Wilkins C, Sweetsur P, Girling M. Patterns of benzylpiperazine/trifluoromethylphenylpiperazine party pill use and adverse effects in a population sample in New Zealand. *Drug Alcohol Rev.* nov 2008;27(6):633-9.
113. Bossong M, Brunt T, Van Dijk J, Rigter S, Hoek J, Goldschmidt H, et al. mCPP: an undesired addition to the ecstasy market. *J Psychopharmacol (Oxf).* sept 2010;24(9):1395-401.
114. Lecompte Y, Evrard I, Arditti J. La métachlorophénylpipérazine (mCPP) : une nouvelle drogue de synthèse. *Therapies.* nov 2006;61(6):523-30.
115. Luethi D, Liechti ME. Designer drugs: mechanism of action and adverse effects. *Arch Toxicol.* avr 2020;94(4):1085-133.
116. Malaca S, Lo Faro AF, Tamborra A, Pichini S, Busardò FP, Huestis MA. Toxicology and Analysis of Psychoactive Tryptamines. *Int J Mol Sci.* déc 2020;21(23):9279.
117. Wilson JM, McGeorge F, Smolinske S, Meatherall R. A foxy intoxication. *Forensic Sci Int.* févr 2005;148(1):31-6.
118. Meatherall R, Sharma P. Foxy, a Designer Tryptamine Hallucinogen*. *J Anal Toxicol.* juill 2003;27(5):313-7.
119. Itokawa M, Iwata K, Takahashi M, Sugihara GI, Sasaki T, Abe YI, et al. Acute confusional state after designer tryptamine abuse. *Psychiatry Clin Neurosci.* avr 2007;61(2):196-9.

120. Larousse. Définitions : écholalie [Internet]. [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/%C3%A9cholalie/27508>
121. Ikeda A, Sekiguchi K, Fujita K, Yamadera H, Koga Y. 5-Methoxy-N,N-Diisopropyltryptamine-Induced Flashbacks. *Am J Psychiatry*. avr 2005;162(4):815-815.
122. PubChem. 5-Methoxy-N,N-diisopropyltryptamine [Internet]. [cité 15 août 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/151182>
123. PubChem. 5-Methoxy-N-methyl-N-isopropyltryptamine [Internet]. [cité 15 août 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2763156>
124. Soares J, Costa VM, Bastos M de L, Carvalho F, Capela JP. An updated review on synthetic cathinones. *Arch Toxicol*. sept 2021;95(9):2895-940.
125. Goncalves JL, Alves VL, Aguiar J, Teixeira HM. Synthetic cathinones: an evolving class of new psychoactive substances. *Crit Rev Toxicol*. août 2019;49(7):549-66
126. Szily E, Bitter I. Designer drugs in psychiatric practice – A review of the literature and the recent situation in Hungary. *Neuropsychopharmacol Hung*. janv 2013;15(4):223-31.
127. Pieprzyca E, Skowronek R, Nižnanský L, Czekaj P. Synthetic cathinones – From natural plant stimulant to new drug of abuse. *Eur J Pharmacol*. mai 2020;875:173012.
128. Papaseit E, Moltó J, Muga R, Torrens M, de la Torre R, Farré M. Clinical Pharmacology of the Synthetic Cathinone Mephedrone. *Curr Top Behav Neurosci*. 2017;32:313-31.
129. White CM. Mephedrone and 3,4-Methylenedioxypropylamphetamine (MDPV): Synthetic Cathinones With Serious Health Implications: Mephedrone and 3,4-Methylenedioxypropylamphetamine (MDPV). *J Clin Pharmacol*. nov 2016;56(11):1319-25.
130. Mead J, Parrott A. Mephedrone and MDMA: A comparative review. *Brain Res*. mai 2020;1735:146740.
131. Karila L, Lafaye G, Scocard A, Cottencin O, Benyamina A. MDPV and α -PVP use in humans: The twisted sisters. *Neuropharmacology*. mai 2018;134:65-72.
132. Diestelmann M, Zangl A, Herrle I, Koch E, Graw M, Paul LD. MDPV in forensic routine cases: Psychotic and aggressive behavior in relation to plasma concentrations. *Forensic Sci Int*. févr 2018;283:72-84.
133. Alves VL, Gonçalves JL, Aguiar J, Teixeira HM, Câmara JS. The synthetic cannabinoids phenomenon: from structure to toxicological properties. A review. *Crit Rev Toxicol*. mai 2020;50(5):359-82.
134. van Amsterdam J, Brunt T, van den Brink W. The adverse health effects of synthetic cannabinoids with emphasis on psychosis-like effects. *J Psychopharmacol (Oxf)*. mars 2015;29(3):254-63.
135. Hermanns-Clausen M, Kneisel S, Szabo B, Auwärter V. Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: clinical and laboratory findings: Acute intoxications by synthetic cannabinoids. *Addiction*. mars 2013;108(3):534-44.

136. Tait RJ, Caldicott D, Mountain D, Hill SL, Lenton S. A systematic review of adverse events arising from the use of synthetic cannabinoids and their associated treatment. *Clin Toxicol.* janv 2016;54(1):1-13.
137. Every-Palmer S. Warning : legal synthetic cannabinoid-receptor agonists such as JWH-018 may precipitate psychosis in vulnerable individuals : Letters to the Editor. *Addiction.* oct 2010;105(10):1859-60.
138. Yeruva RR, Mekala HM, Sidhu M, Lippmann S. Synthetic Cannabinoids— "Spice" Can Induce a Psychosis: A Brief Review. *Innov Clin Neurosci.* févr 2019;16:31-2.
139. Castaneto MS, Gorelick DA, Desrosiers NA, Pirard S, Huestis MA. Synthetic Cannabinoids: Epidemiology, Pharmacodynamics, and Clinical Implications. *Drug Alcohol Depend.* nov 2014;0:12-41.
140. Theunissen EL, Reckweg JT, Hutten NRPW, Kuypers KPC, Toennes SW, Neukamm MA, et al. Psychotomimetic symptoms after a moderate dose of a synthetic cannabinoid (JWH-018): implications for psychosis. *Psychopharmacology (Berl).* mai 2022;239(5):1251-61.
141. Les Echos. Le trafic de drogue en cinq chiffres stupéfiants. [Internet]. [cité 5 déc 2022] Disponible sur: <https://www.lesechos.fr/weekend/business-story/en-france-le-traffic-de-droque-en-cinq-chiffres-stupefiants-1389079>

Table des abréviations

| | |
|----------|---|
| MDMA | 3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine |
| UE | Union Européenne |
| CBD | Cannabidiol |
| ANSM | Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé |
| NSP | Nouvelles Substances Psychoactives |
| LSD | Le Diéthylamide de l'Acide Lysergique |
| DSM-5 | « Diagnostic and Statistical Manuel of mental disorders » 5e édition |
| CIM-11 | Classification Internationale des maladies, 11e édition |
| SNC | Système Nerveux Central |
| THC | Tétrahydrocannabinol |
| CaIPD | Troubles psychotiques induits par le cannabis |
| Mg | Milligrammes |
| QI | Quotient Intellectuel |
| SPQ | Questionnaire sur la personnalité schizotypiques |
| PSI | Inventaire des états psychotomimétiques |
| CaIP | Psychose Induite par le Cannabis |
| DES | Dissociative Experiences Scale |
| CADSS | Clinician-Administered Dissociative States Scale |
| FDA | Food and Drug Administration |
| CoIPS | Symptômes psychotiques induits par la cocaïne |
| CoIPD | Troubles psychotiques induits par la cocaïne |
| CoIP | Psychoses induites par la cocaïne |
| SAPS-CIP | Scale for Assessment of Positive Symptoms – Cocaïne Induced Psychosis |
| VMAT-2 | Transporteurs de monoamines vésiculaire-2 |
| DAT | Transporteur de dopamine |
| SERT | Transporteur de sérotonine |
| NET | Transporteur de noradrénaline |
| MOA | Monoamine oxydase |
| MIPD | Troubles psychotiques induits par la méthamphétamine |
| MUD | Trouble de l'usage de la méthamphétamine |
| MAP | Psychoses induites par la méthamphétamine |
| GABA | Acide γ -aminobutyrique |
| VMAT | Transporteur de monoamine vésiculaire |
| FSCV | Voltampérométrie cyclique à balayage rapide |
| TAAR1 | Récepteur 1 associé aux amines trace |
| AMPC | Adénosine-monophosphate cyclique |
| TAAR | Récepteur associé aux amines trace |
| DHEA | Déhydroépiandrosterone |
| H | Heure |
| HPPD | Hallucinogen Persisting Perception Disorder |
| LGN | Noyau Géniculé Latéral |
| EMCDDA | European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction |
| PEA | Phenethylamine |
| MDPV | Méthylendioxyprovaléron |
| DMT | Diméthyltryptamine |
| BZP | N-Benzylpiperazine |
| NBOMe | N-2-methoxybenzyl-phenethylamines |

| | |
|-------|-------------------------------|
| TFMPP | Trifluomethylphenylpiperazine |
| mCPP | meta-chlorophenylpiperazine |
| MeOPP | Paramethoxyphenylpiperazine |
| CS | Cannabinoïdes de synthèse |

Tables des illustrations

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Cannabis sativa (6)..... | 10 |
| Figure 2 : Le tétrahydrocannabinol (8)..... | 10 |
| Figure 3 : Le Cannabidiol (9)..... | 11 |
| Figure 4: Erythroxylum Coca(25)..... | 21 |
| Figure 5 : Cocaïne(26)..... | 21 |
| Figure 6 : La méthamphétamine (35)..... | 29 |
| Figure 7: La 3,4-Methylenedioxyamphetamine (MDMA)(50)..... | 35 |
| Figure 8 : Le Diéthylamide de l'Acide Lysergique (62)..... | 44 |
| Figure 9 : Les phenethylamines (74)..... | 49 |
| Figure 10 : Les cathinones(75)..... | 50 |
| Figure 11 : La méphédrone (76)..... | 50 |
| Figure 12 : La méthylendioxyprovalérone (77)..... | 51 |
| Figure 13 : La psilocine(78)..... | 51 |
| Figure 14 : La psilocybine (79)..... | 51 |
| Figure 15 : Le diméthyltryptamine(80)..... | 52 |
| Figure 16 : La pipérazine (81)..... | 52 |
| Figure 17 : Le AH-7921(82)..... | 53 |
| Figure 18 : L'Alpha-PVP (88)..... | 53 |
| Figure 19 : Le méthylone (89)..... | 54 |
| Figure 20 : Le JWH-018 (90)..... | 54 |
| Figure 21 : Le 5F-AKB48 (91)..... | 54 |
| Figure 22 : L'AM-2201 (92)..... | 54 |
| Figure 23 : Le PMMA (93)..... | 55 |
| Figure 24 : La kétamine(94)..... | 55 |
| Figure 25 : Le 25i-NBOMe (95)..... | 55 |
| Figure 26 : Classification des phenethylamines. (97)..... | 57 |
| Figure 27 : Structure générale des 2C (98)..... | 57 |
| Figure 28: Les tryptamines(97)..... | 62 |
| Figure 29 : Le 5-MeO-DIPT (122)..... | 63 |
| Figure 30 : Le 5-MeO-MIPT (123)..... | 63 |

Table des matières

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | Introduction | 1 |
| 2 | Les troubles psychotiques | 4 |
| 2.1 | Les délires..... | 5 |
| 2.2 | Les hallucinations..... | 6 |
| 2.3 | La désorganisation des pensées | 6 |
| 2.4 | La désorganisation du comportement moteur | 6 |
| 2.5 | Les symptômes négatifs | 6 |
| 2.6 | Les troubles psychotiques induit par les substances et les médicaments | 6 |
| 2.7 | La schizophrénie..... | 7 |
| 3 | Le cannabis..... | 9 |
| 3.1 | Les effets du cannabis | 11 |
| 3.2 | Le cannabis et les psychoses | 12 |
| 4 | La cocaïne..... | 20 |
| 4.1 | Les effets de la cocaïne (28)..... | 22 |
| 4.2 | La cocaïne et les troubles psychotiques | 23 |
| 5 | Les amphétamines | 28 |
| 5.1 | La méthamphétamine | 29 |
| 5.1.1 | Les effets de la méthamphétamine | 30 |
| 5.1.2 | La méthamphétamine et les troubles psychotiques | 30 |
| 5.2 | La 3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine (MDMA)..... | 35 |
| 5.2.1 | La MDMA et les troubles psychotiques..... | 39 |
| 6 | Le Diéthylamide de l'acide Lysergique (LSD) | 43 |
| 6.1 | Les effets du LSD..... | 44 |
| 6.2 | Le LSD et les troubles psychotiques | 45 |
| 7 | Les Nouvelles Substances Psychoactives..... | 48 |
| 7.1 | Les Nouvelles Substances Psychoactives et les troubles psychotiques..... | 55 |
| 7.1.1 | Les phénéthylamines | 56 |
| 7.1.2 | Les pipérazines | 58 |
| 7.1.3 | Les tryptamines | 61 |
| 7.1.4 | Les cathinones | 63 |
| 7.1.5 | Les cannabinoïdes de synthèses (CS)..... | 65 |
| 8 | Conclusion..... | 68 |

RESUME

Les troubles psychotiques sont un domaine vaste. Le but de la thèse a été de s'interroger sur l'implication de ceux-ci à la suite de la consommation de substances psychoactives. Les différentes drogues qui ont été étudiées sont le cannabis, la cocaïne, la méthamphétamine, la 3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine (MDMA), le Diéthylamide de l'Acide Lysergique (LSD) et les nouvelles substances psychoactives. La consommation de ces substances entraîne dans certains cas chez le consommateur divers troubles psychotiques. Ces troubles peuvent être transitoires, persistants et dans certains cas devenir chroniques. On retrouve notamment des hallucinations, des troubles de la perception tel des déréalisation, des dépersonnalisation et des délires notamment des épisodes paranoïaques.

MOTS-CLES

- Troubles psychotiques
- Psychoanaleptiques
- Drogues

JURY

Président : M. DUKIC Sylvain
Directeur : M. DUKIC Sylvain
Assesseur(s) : Mme. SERRUOT-MILLEROT Emilie
Mme. MARQ Stéphanie